

ФИЛОГЕНЕЗ ПРОЦЕССА СТАРЕНИЯ И СВЯЗАННОГО С НИМ ЯВЛЕНИЯ ФЕНОПТОЗА

Обзор

© 2015 Г. Либертини, независимый исследователь

Via Cavour 13, Caivano 80023, Naples, Italy;
E-mail: giacinto.libertini@tin.it

Поступила в редакцию 31.01.15
После доработки 28.08.15

Представление о старении как о генетически детерминированном адаптационном и регулируемом явлении, связанном с приобретением неких эволюционных преимуществ, означает, что физиологический механизм процесса старения должен быть филогенетически сопряжен с другими подобными физиологическими феноменами. Представленный обзор посвящен поиску филогенетических взаимосвязей между процессом старения у позвоночных животных и некоторыми похожими процессами, протекающими у организмов других видов, особенно с явлениями феноптоза, т.е. с гибелью одного или многих индивидуумов для приобретения эволюционных преимуществ другими членами сообщества. В частности, целью работы являлось выяснение и изучение общих черт и взаимосвязей (с точки зрения механизмов и эволюционной мотивации) между: 1) проапоптозом у прокариотов и апоптозом у многоклеточных эукариотов; 2) процессами апоптоза у одноклеточных и многоклеточных эукариотов; 3) старением дрожжей и позвоночных животных, а также 4) установлению роли субтеломерных сегментов ДНК у одноклеточных и многоклеточных эукариотов. В результате проведенного нами анализа было продемонстрировано, что старение позвоночных животных имеет много общего и связано с явлениями, происходящими в других организмах с более простой физиологической организацией. Установление подобных филогенетических взаимосвязей является необходимым для трактовки старения как механизма эволюционной адаптации или, напротив, для подтверждения противоположной точки зрения, по которой старение обусловлено накоплением случайных повреждений различного типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: старение, феноптоз, теломеры, теломераза, апоптоз, проапоптоз.

Под термином «старение» («aging») мы имеем в виду повышение смертности с увеличением хронологического возраста организмов в дикой популяции [1]. Этот процесс протекает в естественных условиях в организмах многих видов [2–9], включая и наш биологический вид *Homo sapiens* [10]. Термины «актуарное физиологическое дряхление» [7] и «прогрессивное падение функций организма, сопровождающееся снижением фертильности и увеличением смертности с возрастом» [11] являются синонимами процитированного выше определения старения. Напротив, утверждения типа «старение, или физиологическое дряхление, является результатом спада давления со стороны естественного отбора по отношению к генным ресурсам организма» [12] или «старение вызвано появлением ограничений в способности организма поддерживать свое нормальное физическое состояние, что приводит к накоплению повреждений» [13], не описывают старение как естественный процесс, а являются просто краткими выражениями недоказанных гипотез о механизмах процесса старения (см. ниже).

Фактически, старение объясняется с двух различных точек зрения [14], которые, несмотря на многочисленные толкования каждой из них, заслуживают того, чтобы быть обсужденными как две противоположные концепции («парадигмы», в терминологии Куна [15]). Первая из этих концепций («старая парадигма») включает в себя пеструю смесь несопоставимых предположений и теорий и объясняет старение как неизбежное следствие воздействия повреждающих факторов, постепенно нарушающих нормальное физическое состояние организма (фитнес) [16–43]. С точки зрения включенных в эту парадигму прежних теорий старения, накопление повреждающих организм факторов понималось без учета влияния механизма эволюции. Эти теории исходили из неверного предположения, что старение и естественный отбор не связаны друг с другом. Более новые теории или, по крайней мере, некоторые из них принимают во внимание естественный отбор, который, согласно этим теориям, был способен противодействовать повреждающим факторам лишь частично и с убывающей с возрастом интенсивностью. При

этом подразумевается, что это действие отбора осуществляется благодаря его плейотропному влиянию и вопреки физиологическим потребностям самого организма. Вторая, т.н. «новая парадигма», включает в себя гипотезы, определяющие и толкующие старение как физиологический процесс или явление, которое, будучи бесспорно неблагоприятным для дряхлеющей особи, детерминируется и корректируется естественным отбором так, что это дает эволюционные преимущества на над-индивидуальном уровне (например, в рамках всей популяции) [1, 44–65]. Некоторые гипотезы, включенные в эту концепцию, предполагают, однако, что эти эволюционные преимущества проявляются только в определенных специфических условиях [1, 65].

Таким образом «новая парадигма» рассматривает старение как особый тип фенотоза (определение см. ниже; термин был введен В.П. Скулачевым в 1997 г. [48]). Впоследствии некоторые авторы с целью придать особое значение этому феномену среди всех существующих типов фенотоза стали называть старение «замедленным фенотозом» [66]. Концепции фенотоза можно дать краткое определение «запрограммированная смерть индивидуума» [49] или сформулировать в развернутом виде: «Фенотоз – это смерть индивидуума, вызванная его собственной деятельностью или действиями кровных родственников (сиблицид: в частности, убийство родителями своих отпрысков или малолеток своими старшими братьями и сестрами), но не в результате несчастного случая, болезни или под действием внешних факторов. Фенотоз осуществляется, регулируется или протекает под влиянием генов, поддержанных естественным отбором» [63]. Существует много разнообразных типов фенотоза, широко известных и многократно документированных [6], но до В.П. Скулачева не оцененных по достоинству во всей целостности и с учетом важности следствий из них [63].

В соответствии с новой парадигмой, старение – это физиологическое явление и как все естественные процессы должно непременно иметь: а) нормальное (физиологическое) функционирование; б) характерные паталогические изменения в особых случаях; в) эволюционные основы и наконец, г) филогенез. В представленном обзоре не обсуждаются и не повторяются доводы и доказательства в поддержку новой или против старой парадигмы, которые уже были рассмотрены в других работах [14, 67], также не будут описаны ни физиология, ни патология старения, уже изложенные ранее [60, 68, 69]. Целью обзора являлось только выявление или, по крайней мере, предположение наличия фи-

логенетической связи старения с другими сходными или родственными типами фенотоза.

Необходимо отметить, что понятие фенотоз включает в себя большой набор разнотипных явлений, не обязательно касающихся эволюционных преимуществ или происхождения из монофилетического источника. Можно привести следующие примеры, выбранные нами среди многочисленных типов фенотоза: 1) эндотоксический матрицид, особое явление, наблюдаемое у некоторых беспозвоночных, когда репродукция сопровождается смертью матери: «молодое потомство убивает мать при появлении на свет через стенку ее тела» либо съедая ее [6]; 2) защитная женская альтернатива [70], т.е. непатологический выкидыш для уничтожения до рождения потомства с пониженной антигенной изменчивостью и, возможно, с пониженной устойчивостью к инфекциям [71]; 3) семелпаритет и монокарпия, т.е. запрограммированная гибель организма после первого эпизода размножения, наблюдаемые у многих видов рыб отрядов *Anguilliformes* (морские угри) и *Salmoniformes* (лососей), у млекопитающих из отряда грызунов, у некоторых сумчатых, а также у растений [6]; 4) афагия (неспособность принимать пищу) у взрослых насекомых: «афагия из-за дефекта ротового или пищеварительного аппарата широко распространена среди взрослых насекомых ... и ограничивает время жизни имаго у многих короткоживущих видов. Она является хорошим примером запрограммированного биологического дряхления. ...» [6]; 5) бактериальный суицид, активируемый при бактериофаговой инфекции [72]; 6) убийство новорожденного младенца родным братом или сестрой [73].

Действительно, совершенно невероятно, что эти явления могут быть объяснены с точки зрения общих эволюционных преимуществ и/или филогенетического происхождения из единого источника. Итак, наши филогенетические исследования будут ограничены прослеживанием взаимосвязей и подобия между старением и некоторыми типами фенотоза, предположительно имеющими единый филогенетический источник и дающими либо общие, либо различные эволюционные преимущества.

МИР ПРОКАРИОТОВ

Фенотоз широко распространен среди прокариотов, например: 1) суицид у бактерий активируется при фаговой инфекции и «поэтому уменьшается количество новых вирусов и осуществляется защита соседних клеток *E. coli* от инфекции» [72]. Для *E. coli* были описаны три

механизма суицида, активирующиеся при попадании фага внутрь клетки [74]; 2) массовый суицид бактериального планктона как защита против вирусной инфекции [75]; 3) у *E. coli* существуют «врожденные суицидные элементы», активирующиеся под действием антибиотиков [76].

Механизм активации феноптоза у бактерий, названного проапоптозом, по-видимому, является филогенетическим предшественником апоптоза у эукариотов [77], поскольку оба они имеют сходные между собой черты: «Некоторые ключевые ферменты механизма апоптоза, как то: протеазы семейств паракаспаз и метакаспаз, апоптотические АТРазы и нуклеотидтрифосфатазы семейства НАСНТ и митохондриальные HtrA-подобные протеазы имеют своих гомологов в бактериях, но не в археях. Филогенетический анализ четко свидетельствует о митохондриальном происхождении метакаспаз и HtrA-подобных протеаз, тогда как АР-АТРазы происходят, скорее всего, из Actinomycetes. Разнообразные гомологи белков апоптоза широко представлены в тех типах бактерий, которые подвержены комплексному развитию: Actinomycetes, Cyanobacteria и альфа-протеобактерии; последние, кстати, являются предшественниками митохондрий» [78].

Феноптоз у прокариотов отнюдь не редкая диковинка, а является довольно распространенным событием, детерминирующим сценарий массового суицида [75]. Неотъемлемой чертой, по определению присущей феноптозу, и поэтому требующей разъяснения для «запрограммированной смерти бактерий» [74, 79] является та, что оба эти явления находятся под покровительством и поддерживаются естественным отбором. У прокариотов в качестве основных причин, почему отбор благоприятствует феноптозу, можно предположить следующие: 1) отбор защищает сообщество от инфекции бактериофагами [72, 75]; 2) отбор устраняет каким-либо образом ослабленных индивидуумов, что позволяет высвободить ресурсы для других особей: «В действительности, большинство видов бактерий не живут в виде планктоноподобной суспензии *in vivo*, а формируют сложные биопленки, тесно связывающие клеточные сообщества. С этой точки зрения, запрограммированная смерть поврежденных клеток может быть благоприятной для всего бактериального сообщества в целом» [79]. В обоих этих случаях необходимо представлять себе механизмы родственной или групповой селекции (как уже предположили другие авторы: «Поскольку масса планктона в период цветения является почти единой с генетической точки зрения, то вымирание по принципу “создание достаточного количества очагов выжженной

земли” с целью остановить распространение вирусной инфекции, может иметь смысл» [75]), несмотря на возражения прежних теорий старения против гипотезы Мейнарда Смиса о групповой селекции [80, 81]. Касаясь типа селекции, поддерживающей подобные явления, необходимо подчеркнуть, что в случае широко известной и общепринятой родственной селекции [82–85], если новые формирующиеся виды разделяются внутри *demes*, то для каждой общности похожих или даже моноклональных индивидов различие между родственной и групповой селекцией минимально или отсутствует вовсе.

В сущности, родственная селекция подсчитывает суммарный фитнес гена *C*, функционирующего в субъекте под номером 1 и имеющего значение для фитнеса других индивидуумов (2, 3, ... *n*), присутствие гена *C* в которых эквивалентно показателю степени родства (*r*). В каждом поколении ген *C* поддерживается естественным отбором только в том случае, если рассчитанное значение суммарного фитнеса положительно, т.е. выполняется соотношение:

$$\sum_{x=1}^n (S_x \cdot P_x \cdot r_x) > 0, \quad (1)$$

где S_x – преимущество/ущерб для индивида *x* ($-1 \geq S_x \leq +1$); P_x – оценка репродуктивности для индивида *x* ($0 \geq P_x \leq 1$); r_x – показатель степени родства между индивидом *x* и индивидом номер 1 ($0 \geq r_x \leq 1$).

В том случае, если ген воздействует только на индивида номер 1, т.е. по определению $r_1 = 1$, то формула (1) приобретает следующий вид:

$$S_1 \cdot P_1 > 0, \quad (2)$$

что соответствует классической формуле для индивидуальной селекции.

Сейчас рассмотрим ситуацию, когда новые зарождающиеся виды, разделяющиеся внутри моноклональных *demes*, были ввергнуты в катастрофическую ситуацию. В таких случаях, если не пожертвовано ни одним индивидуумом в каждом из этих видов, то всякому из членов этих сообществ починится ущерб, обозначенный буквой *S*. Напротив, если под влиянием гена *C* среди несущих этот ген *n* индивидов, некоторые (n_d) пожертвуют собой и погибнут ($S_d = -1$), то выжившие (n_s) получают преимущество (S_s). Так как у микроорганизмов значение коэффициента репродуктивности в любом возрасте можно считать $P_x = 1$ и поскольку в моноклональном *deme* значение r_x всегда равно 1, ген *C* будет поддер-

живаться естественным отбором в случае выполнения соотношения:

$$\sum_{x=1}^{n_d} S_d + \sum_{x=1}^{n_s} S_s > S \cdot n, \quad (3)$$

что означает

$$n_d \cdot S_d + n_s \cdot S_s > S \cdot n, \quad (4)$$

— формула, которая была выведена из формулы (1).

В том случае, если *deme* состоит из нескольких отдельных клонов (1, 2, ..., z) и если ген C присутствует в клоне номер 1, то он будет содержаться и в клоне x с вероятностью, равной коэффициенту степени родства индивидов клона x и клона номер 1 (r_x), и ген C будет поддерживаться отбором, если:

$$(n_{1,d} \cdot S_d + n_{1,s} \cdot S_s) + (n_{2,d} \cdot r_2 \cdot S_d + n_{2,s} \cdot r_2 \cdot S_s) \dots + (n_{z,d} \cdot r_z \cdot S_d + n_{z,s} \cdot r_z \cdot S_s) > S, \quad (5)$$

где в любом клоне x, $n_{x,d}$ — это индивидуумы, пожертвовавшие собой, а $n_{x,s}$ — выжившие особи.

Следует отметить, что формула (1) для родственной селекции трансформировалась в формулу, описанную для одного из типов групповой селекции. Таким образом, не существует непреодолимых различий между индивидуальной, родственной и групповой селекциями.

МИР ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ЭУКАРИОТОВ

Ради краткости изложения и обоснованности приводимых аргументов и доказательств, обсуждение в этом разделе будет ограничено рассмотрением единственного, но хорошо изученного вида одноклеточных эукариотов, а именно, дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*). Относительно недавно у этого вида одноклеточных эукариотов был обнаружен физиологический процесс, очень напоминающий апоптоз у многоклеточных эукариотов [86]. В частности, было показано, что он запускается в клетках дрожжей при сверхэкспрессии фактора, инициирующего апоптоз (белок ВАХ у млекопитающих) [87], тогда как сверхэкспрессия другого, ингибирующего апоптоз фактора (белок Bcl-2 у млекопитающих), по-видимому, задерживала события, приводящие к этому апоптозоподобному процессу у дрожжей [88]. Подобие между этим феноменом у дрожжей и многоклеточных эукариотов подтверждается все большим количеством доказательств.

Имеющиеся данные приводят к заключению, что эти два явления заслуживают одного названия и, более того, предполагают наличие общего филогенетического источника для обоих из них [56, 89, 90]. Цитируем: «...с тех пор, как апоптоз был впервые описан у *Saccharomyces cerevisiae*, несущих мутацию в факторе CDC48..., у дрожжей были обнаружены некоторые ортологи апоптотических белков млекопитающих... и очерчены протеосомный, митохондриальный и гистон-регулируемый консервативные апоптотические механизмы...» [91].

Апоптоз у дрожжей запускается или поддерживается: а) вредоносными изменениями химического состава среды обитания [90]; б) сокращением запаса питательных веществ [92]; в) неудачами при образовании колоний [91] и г) токсинами, выделяемыми конкурирующими кланами дрожжей [91]. Ключевым событием, одинаково характерным для дрожжей и многоклеточных эукариотов, является гибель клеток в результате апоптоза без вреда для других индивидуальных клеток одноклеточного или многоклеточного организма, и напротив, осуществление успешной абсорбции или фагоцитоза погибших клеток другими клетками, которые, следовательно, «будут способны дольше жить за счет поступающего из мертвых клеток материала» [93].

Примеры апоптоза у дрожжей толкуются как адаптивные, поскольку гибель одних клеток полезна для выживания *deme* [56, 57, 74, 93–96]. Интерпретация массового суицида в результате апоптоза как механизма адаптации представляется правдоподобным в тех случаях, когда новые виды дрожжей разделяются внутри малых *demes*, состоящих из одного или нескольких немногих клонов. Особый случай — это суицид в результате апоптоза, инициированного токсинами, которые секретированы враждебными клонами дрожжевых клеток; в этом случае адаптивный механизм действует на стороне конкурентов [91].

Можно подметить аналогии между массовым феноптозом у прокариотов путем проапоптоза и массовым феноптозом у дрожжей путем апоптоза; в обоих случаях эволюционной причиной этих явлений выступает групповая селекция. Дрожжи, однако, демонстрируют более сложные, чем у прокариот, механизмы, а также и еще нечто иное, что будет видно далее при рассмотрении феноптоза у многоклеточных организмов.

Размножение дрожжей происходит путем асимметричного деления каждой клетки надвое. Одна из новых клеток называется «материнской», другая — «дочерней». Деление клеток дочернего происхождения не ограничено количеством пройденных циклов дубликации, в то время как клетки с материнской родословной могут

репродуцироваться ограниченное количество раз; Джазвински показал, что этот лимит составляет 25–35 делений за 3 суток [97]. По мере увеличения числа возможных циклов редупликации в некоторых клетках постепенно развивается предрасположенность к апоптозу и репликационное старение [91, 93, 98, 99], чем и можно объяснить, почему в определенных стрессовых условиях часть популяции погибает, а другая выживает. Это более чем изощренный механизм селекции реестра индивидуумов, которые должны пожертвовать собой в случае необходимости (с преимущественным жертвованием клетками с материнской родословной, прошедших наибольшее количество циклов дупликации).

Помимо увеличения восприимчивости к репликативному старению и апоптозу по мере увеличения числа совершенных циклов деления, клетки дрожжей с материнской родословной демонстрируют накопление метаболических изменений [91, 93, 98–100]. Скорость гибели клеток дрожжей увеличивается в зависимости от возраста по экспоненте [101], т.е. так же, как это было показано для многих видов многоклеточных организмов [8, 9]. Клетки дикорастущих дрожжей из материнского потомства демонстрируют снижение фитнеса и увеличение смертности пропорционально количеству пройденных циклов дупликации, так что это явление укладывается в концепцию старения («повышение смертности индивидуумов в диких популяциях с увеличением их хронологического возраста» [1]).

Необходимо отметить, что понятие о старении клеток дрожжей не подходит для бактерий. Поэтому необходимо рассмотреть, как происходит старение у дрожжей. В отличие от бактерий, эукариотические клетки как одноклеточных, так и многоклеточных организмов содержат не циклическую, а линейную хромосомную ДНК. Хорошо известно, что при каждом цикле репликации ДНК полимеразы не воспроизводит часть концевой участка линейной молекулы ДНК, называемого теломером, и хромосома укорачивается [102, 103]. Постепенное укорачивание ДНК приводит к нарушению процесса ее репликации и, как можно предположить, к необходимости наличия гипотетического фермента, восстанавливающего утерянную часть теломера [104]. Этот фермент (теломераза) был впоследствии обнаружен [105]. В клетках дрожжей теломераза всегда активна и после каждой дупликации непременно восстанавливает длину молекулы ДНК. Таким образом, дрожжевые клетки, как у материнского, так и у дочернего потомства не демонстрируют уменьшения длины теломера

по прохождении каждого цикла репликации ДНК [106–108]. Это означает то, что метаболические изменения и подверженность апоптозу и репликативному старению, развивающиеся в клетках материнского происхождения прямо пропорционально числу пройденных циклов дупликации, обусловлены иным механизмом, не связанным с укорачиванием теломера.

В материнских клетках дрожжей дикого типа аккумуляция некоторых особых молекул, в частности, экстрахромосомных рибосомных циклических ДНК (ERC) происходит прямо пропорционально количеству дупликаций [109], и «на основе некоторых данных было выдвинуто предположение, что накопление ERC является одним из факторов, детерминирующих продолжительность жизни клеток» [100]. С этой точки зрения представляются интересными результаты, полученные с использованием двух мутантных форм дрожжей. Клетки мутантной формы *dna2-1* страдают от аномалий в репликации ДНК и характеризуются повышенной скоростью накопления ERC, что является причиной преждевременных нарушений экспрессии генов. То есть, в массе потомков материнских клеток юные мутантные индивидуумы несут те же (или похожие) транскрипты, что и старые особи немутантных форм дрожжей [100].

Другая мутантная форма (*tlc1Δ*) дрожжей, не несущая теломеразы, демонстрирует укорачивание теломеров у потомков материнских и дочерних клеток. Кроме того, у мутантной формы *dna2-1* старые индивидуумы из дочерних потомков, которые, подобно немутантным формам дрожжей, не аккумулялируют ERC, демонстрируют такую же картину экспрессированных генов (транскриптом), как и старые индивидуумы в массе материнских потомков в немутантных формах дрожжей и как молодые индивидуумы среди материнских потомков в мутантной форме *dna2-1* [100].

Как будет описано ниже в разделе о многоклеточных эукариотах, не исключено, что в мутантной, лишенной теломеразы форме дрожжей, так же как и у дефицитных по теломеразе многоклеточных организмов, укорачивание теломера приводит к сдвигу гетерохроматинового чехла, расположенного над теломером, что воздействует на важные элементы субтеломерной ДНК. Полученные в экспериментах с использованием дрожжей результаты свидетельствуют: «Одна из моделей о связи теломера с экспрессией генов подразумевает изменение структуры хромосомы, например, за счет гетерохроматинового чехла, покрывающего теломер и изменяющего субтеломерную часть хромосомы «Если теломер укорачивается, чехол сдвигается даль-

ше вдоль хромосомы (гетерохроматиновый покров теломера не изменяется в размере и просто сдвигается при укорачивании терминальной части хромосомы) или же чехол сокращается (если теломер слабо удерживает гетерохроматин). В любом из этих двух предполагаемых вариантов результатом является изменение транскрипции расположенной непосредственно перед теломерным комплексом части хромосомы (обычно это подавление транскрипции, хотя бесспорно регулирование и сложнее, чем просто влияние близости теломера на субтеломер) ... Это блокирование одних близкорасположенных к теломеру генов, в свою очередь, может корректировать экспрессию других далеко расположенных генов (или кластера генов). Существует несколько прямых доказательств такой регуляции экспрессии генов в субтеломерной части ДНК...» [110].

Если у мутантной формы дрожжей *tlc1Δ* блокирование генов субтеломерной ДНК может являться следствием укорачивания теломера, то в клетках материнского происхождения немутантной формы причиной блокирования экспрессии генов субтеломера может являться постепенное накопление молекул ERC, которые покрывают и ингибируют экспрессию субтеломерного района. (Соображения, имеющие отношение к постепенному блокированию экспрессии субтеломерных генов и к связанным с этим метаболическим изменениям, будут изложены ниже в подразделе «gradual» старение клеток.)

Касаясь повышения восприимчивости клеток к апоптозу и их репликативного старения, прямо пропорционально зависящих от количества пройденных клеткой циклов редупликации, можно отметить, что похожий механизм был обнаружен у многоклеточных эукариотов (см. подраздел «включаемое/выключаемое» старение). Однако в свете изложенных выше данных возникает важный вопрос. Механизм, являющийся причиной различий в устойчивости к апоптозу между индивидуумами, и поэтому определяющий список будущих, приносимых в случае необходимости жертв, хорошо согласуется с логикой групповой селекции, которая благоволит массовому фенотипу, если это полезно для выживания всего *deme*. Напротив, тот факт, что тот же (или аналогичный) механизм постепенно ослабляет клеточный метаболизм индивида и приводит к его репликативному старению, по-видимому, не важен для выбора будущих жертв суицида, а, следовательно, не объясняется с точки зрения вышеупомянутой групповой селекции. Поэтому мы должны: 1) либо допустить существование неразрывной связи между увеличением уязвимости индивидуума перед

апоптозом и нарастающим повреждением метаболизма (а также принять положение о ключевой роли субтеломерного района ДНК) или 2) предположить существование каких-то иных вариантов эволюционной интерпретации этих данных.

Бютнер и соавт. уже предположили, что «апоптоз, связанный с хронологическими и репликативными возрастными ограничениями продолжительности жизни, мог бы способствовать сохранению древних генетических разновидностей внутри популяции и, следовательно, покровительствовать генетическому консерватизму» [91]. Это отнюдь не новая гипотеза. Еще до того, как были получены приведенные выше данные на клетках дрожжей, было сделано предположение о том, что у ставших объектами К-селекции видов (объяснение термина см. ниже) [111] наблюдалось снижение фитнеса с возрастом, а следовательно, старение могло носить адаптивный характер [1, 58]. Следовало бы прочитать оригинальные статьи, но в данном случае может пригодиться и краткое их изложение, например, скорость распространения гена *G* внутри любого из видов зависит как от его преимущества (*S*) над своим аллелем, который мы принимаем как нейтральный, так и от времени жизни поколения, т.е. величины, обратной средней продолжительности жизни ($= 1/ML$; рис. 1). Теперь возникает следующая ситуация. Предположим, что некий ген *C*, вызывающий преждевременную гибель несущего этот ген индивидуума *I*, снижает *ML* и обуславливает ущерб (*S'*) для этого индивидуума, а одновременно ускоряет перемещение какого-либо полезного гена *G* в индивид *I'*, который заменит *I*. Если *I'* является родственником *I*, то частота встречаемости гена *C* будет повышаться в результате естественного отбора, если выполняется следующее неравенство:

$$r \cdot \sum_{x=1}^n (S_x) \cdot (1/ML_C - 1/ML_{C'}) - S' > 0, \quad (6)$$

где ML_C и $ML_{C'}$ — время жизни индивида, несущего ген *C* или его нейтральный аллель *C'* соответственно; $\sum(S_x)$ — сумма преимуществ, которые дает распространение внутри вида *n* полезных генов *G*; *S'* — ущерб в форме уменьшения *ML*; *r* — средний показатель родства между индивидами *I* и *I'*.

Теперь три коротких замечания: 1) формула (6) является другим проявлением главного выражения (1) для родственной селекции; 2) если ген *G* является вредным, то ген *C* ускорит его элиминацию; 3) родственная селекция вполне подходит для толкования старения, чтобы объ-

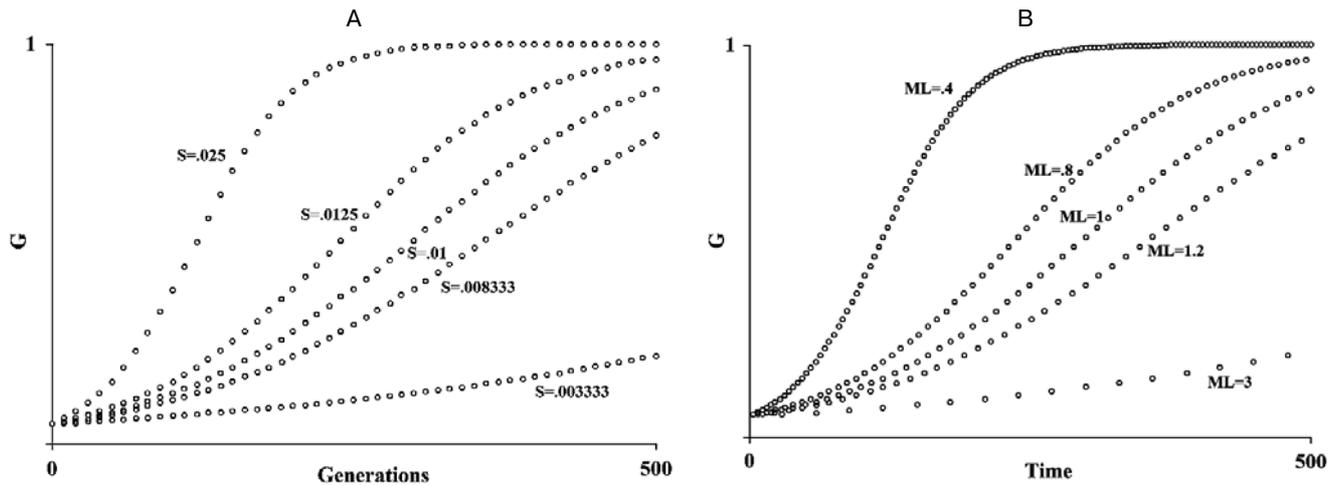


Рис. 1. А – Зависимость скорости распространения гена G от величины S ; В – зависимость скорости распространения гена G от величины ML . Повышение/понижение величины S или обратное изменение величины ML оказывали одинаковое влияние на скорость распространения гена G внутри вида (рисунок взят из работы [1])

яснить выживание индивидуумов в пострепродуктивный период, например, так, как это было предположено в работе Ли [112].

Гипотеза Бютнера была сформулирована для случая многоклеточных организмов, но и нет никаких теоретических противоречий для ее использования применительно к одноклеточным эукариотам. Бютнер и соавт. не предлагают никаких иных эволюционных толкований помимо изложенного выше предположения [91], которое можно рассматривать как краткое изложение описанной гипотезы [1], в особенности, если применительно к дрожжам, мы делаем допущение о проживании вида в экологических условиях К-селекции. С другой стороны, описанная выше интерпретация старения как адаптивного механизма в отношении дрожжей может быть рассмотрена в рамках гипотезы Бютнера, сформулированной с точки зрения родственной селекции.

Льюис (при критике этой гипотезы) привел следующий контрдовод, споря с «предположением о том, что клетки дрожжей подвержены запрограммированной смерти» [79], предполагаемой другими авторами [113]: если клетки дрожжей материнского происхождения гибнут после 25–35 циклов дупликации в лабораторных условиях [97], то наличие единственного, прошедшего большее количество дупликаций индивида среди огромного количества $2^{25} - 2^{35}$ ($= 3,36 \times 10^7 - 3,44 \times 10^{10}$) особей, кажется маловероятным и, таким образом, его гибель была бы несущественной с точки зрения какой-либо адаптивной теории запрограммированной смерти. Однако в своей аргументации Льюис упускает основной момент: гибель на последнем из

возможных циклов дупликации единственного индивида среди бесчисленного множества других является исключительно редким или даже невозможным событием, тогда как вероятность апоптоза, увеличивающаяся и прогрессирующая прямо пропорционально количеству циклов дупликации, плюс сравнительные различия в фитнесе (т.е. в темпах изнашивания организма) между юными и старыми индивидами и в их способности производить потомство, являются реальными: «в популяции [дрожжевых] клеток кривая распределения продолжительности жизни подчиняется закону Комперча [101], который говорит о постепенном повышении смертности в зависимости от возраста»; «...вероятность того, что индивидуальная дрожжевая клетка будет производить дочерние клетки, снижается по экспоненте в зависимости от количества пройденных этой клеткой циклов деления или поколений (Ядвински с соавт., 1998)» [100]). Если смерть постаревших индивидов значительно снижает ML дрожжей в «дикой» популяции и, следовательно, служит причиной ускорения смены поколений, несостоятельным выглядит довод Льюиса против гипотезы о том, что возрастание смертности дрожжей пропорционально числу пройденных циклов дупликации, будет способствовать селекции. Однако довод Льюиса интересен как отголосок аналогичных возражений против гипотез запрограммированного старения многоклеточных организмов, которые мы будем обсуждать в следующих разделах этой статьи.

Другое возможное направление критики состоит в том, что у дрожжей поколения сменяют друг друга в течение нескольких дней и с

очень большой скоростью по сравнению с такими видами, как наш, и поэтому сокращение времени жизни (ML) дрожжей на несколько дней могло выглядеть несущественным для вида в целом. Но это возражение не рассматривает тот факт, что теория адаптивного старения, выдвинутая в 1988 г. [1] (проиллюстрировано на рис. 1), базируется на относительном увеличении скорости эволюции, а не на абсолютном ее значении. Например, если ML вида проходит значения от t до $t/2$, то скорость распространения гена внутри вида удваивается и в случае, если $t = 30$ лет, и в случае, если $t = 5$ дней (или при любых других значениях t).

ПЕРЕХОД ОТ ОДНОКЛЕТОЧНЫХ ЭУКАРИОТОВ К МНОГОКЛЕТОЧНЫМ

Эволюционный переход от одноклеточного и моноклонального эукариотического *deme* к многоклеточному эукариотическому организму с недифференцированными или минимально дифференцированными клетками проходил, скорее всего, постепенно, а не резким скачком. В моноклональном *deme*, состоящем из одноклеточных индивидуумов, индивидуальное жертвоприношение путем апоптоза — это очевидный пример фенотипа, объяснимый в рамках групповой селекции. У многоклеточного индивидуума, состоящего из недифференцированных клеток, явление гибели некоторых клеток, то есть апоптоз, отличается от явления фенотипа, но это отличие от апоптоза-фенотипа индивидуумов в моноклональном *deme*, состоящем из одноклеточных индивидуумов, невелико и трудно определимо.

У многоклеточных организмов, когда возрастает степень клеточной дифференцировки у индивидуума, особенно, когда фундаментальная репродуктивная функция возлагается только на дифференцированные клетки, явление апоптоза значительно отличается от апоптоза-фенотипа у одноклеточных организмов, и апоптоз обзаводится своими особыми функциями, характерными для более сложно устроенного многоклеточного организма с дифференцированными клетками и отдельными органами.

МИР МНОГОКЛЕТОЧНЫХ ЭУКАРИОТОВ С ДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫМИ КЛЕТКАМИ

У многоклеточных эукариотов наблюдается ряд явлений, представляющих важность для нашего обсуждения.

Запрограммированная гибель клеток. Помимо апоптоза, многоклеточные организмы демонстрируют различные типы запрограммированной гибели клеток (*programmed cell death, PCD*): кератинизация клеток эпидермиса и волос, фагоцитоз остеоцитов остеокластами, отрыв клеток от стенок внутренних полостей тела и их утилизация фагоцитами, эритроциты, теряющие при дифференцировке клеточное ядро и поглощаемые впоследствии макрофагами.

Апоптоз был впервые описан и четко разграничен от некроза у многоклеточных эукариотических организмов в работах по изучению нормальной печени [114]. Если некроз означает гибель клеток в результате серьезных повреждений, то апоптоз может быть назван запланированной формой клеточного самоубийства. Он повсеместно распространен среди эукариотических видов [56] и (как и у дрожжей [93]) погибшие в результате апоптоза клетки не причиняют вреда другим клеткам; фрагменты погибших клеток аккуратно удаляются путем фагоцитоза и не вызывают воспаления [115].

PCD путем апоптоза, выборочно запускаемая в определенное время и в особых клетках, является обязательной при ряде событий, эволюционными предшественниками которых являются некоторые оригинальные процессы, наблюдаемые у одноклеточных организмов. К таким событиям относятся: морфогенетические процессы (развитие нервной системы эмбриона [116], заживание ран [117] и прочее), отбор клонов лимфоцитов [118, 119], удаление инфицированных и поврежденных клеток [120, 121] и т.д.

У позвоночных апоптоз протекает в клетках многих тканей и органов [122–134] и является непременным атрибутом процесса замены клеток здорового организма и тканях [135–138]. При наличии укороченных теломеров и инактивированной теломеразы вероятность инициации апоптоза увеличивается [110, 139–142].

Ограничение репродукции и замена клеток в органах и тканях. Чтобы обеспечить смену клеток в здоровых органах и тканях, непрерывно происходящие апоптоз и другие типы PCD должны быть скомпенсированы появлением эквивалентного количества новых клеток путем деления и дифференцировки особых стволовых клеток. До 1960-х гг. казался неоспорим тезис о неограниченной репликативной способности незародышевых линий клеток многоклеточного организма, выдвинутый еще в 1920-х гг. нобелевским лауреатом Алексисом Карелом [143]. Позднее в 1960-х гг. был продемонстрирован *in vitro* [144, 145] и затем *in vivo* [146] т.н. предел Хейфлика, касающийся ограничения способности клеток к делению. Этот предел, зарегист-

рированный в отношении клеток многих типов [147–149], связан обратно пропорционально с возрастом индивидуума [150] и почти прямо пропорционально с его продолжительностью жизни [151]. Как было отмечено в предыдущих разделах, этот лимит является следствием неполной репликации теломера ДНК полимеразой. Теломеры – это высококонсервативные последовательности ДНК [152–154], укорачивающиеся при прохождении клеткой каждого цикла редупликации [155]; фермент теломераза восстанавливает длину теломеров после каждой репликации хромосом. Этим объясняется, почему зародышевые линии клеток обладают способностью делиться неограниченно [105]. Если клетки с активной теломеразой сохраняют способность к неограниченному делению, то в случае инактивации теломеры, способность клеток делиться в культуре или в ткани падает [156–161].

Активность теломеразы регулируется особыми белками [162], фермент всегда активен в бессмертных линиях клеток человека [163]. Наоборот, в большинстве типов клеток активность теломеразы лимитируется и, похоже, обратно пропорциональна темпу обновления клеток. Хорошо известно, что темп клеточного обновления сильно варьирует в зависимости от вида клеток, тканей и органов: «...у людей время обновления клеток мозга составляет 10 лет» [164], «клетки сердца замещаются новыми, приблизительно, каждые 4,5 года» [165], а «клетки слизистой кишечника – каждые 3–6 дней» [164] (другие аналогичные данные приведены в работе [166]). Все это подразумевает, что в стволовых клетках разного типа активность теломеразы должна регулироваться весьма по-разному. Таким образом, регуляторное лимитирование теломеразной активности должно быть генетически детерминированным и тонко корректироваться и не может являться результатом действия каких-либо случайных биохимических помех.

Итак, предельное количество циклов клеточной редупликации у многоклеточных эукариотов детерминируется и регулируется путем частичного подавления активности теломеразы. В этом заключается различие между многоклеточными организмами и дрожжами, где, как уже было подчеркнуто, теломераза всегда находится в активном состоянии, а нарастающее ограничение клеточного деления обуславливается особыми молекулами (ERC), которые накапливаются прямо пропорционально количеству пройденных клеткой циклов удвоения только в материнских потомках и располагаются над субтеломерным сегментом хромосомы.

Однако необходимо обратить внимание на то, что у мутантной формы *tlc1Δ* дрожжей с не-

активной теломеразой, дочерние, не аккумулирующие ERC потомки тоже демонстрируют укорочение теломера и ограничение репродуктивной способности, а также другие изменения, похожие на те, которые наступают в результате накопления ERC в клетках материнского происхождения (рис. 2). Подобие между мутантной формой *tlc1Δ* дрожжей и клетками многоклеточных организмов очень показательно и позволило нам говорить о наличии неких общих филогенетических взаимоотношений между ними.

«Включаемое/выключаемое» (On/off) биологическое старение. С использованием клеточных культур было показано, что репликативное старение, т.е. неспособность к воспроизводству, выражающееся в прогрессирующем снижении ростового потенциала клеточной культуры, связано с укорачиванием теломеров, но не возникает у всех клеток одновременно [167, 168].

В соответствии с представлениями Блекберна [169], теломер покрыт белковым чехлом и может находиться в «непокрытом» (*uncapped*) или «покрытом» (*capped*) состояниях: первое – чувствительно к переходу клеток в положение репликативного старения, т.е. в неделящееся состояние, тогда как продолжительность второго состояния прямо зависит от сохранения теломером своей максимальной длины (рис. 3). Даже если клетки содержат активную теломеразу и сохраняют теломеры максимальной длины, все равно после каждой дупликации небольшой процент клеток будет необратимо переходить в неделящееся состояние [169].

Для популяции клеток с неактивной теломеразой и теломерами с максимальной изначальной длиной было продемонстрировано прогрессирующее снижение репликативной способности, прямо пропорциональное числу циклов дупликации. Кроме того, в отличие от зародышевых, стволовые клетки демонстрировали уровень активности теломеразы, недостаточный для полного восстановления длины теломеров [170], поэтому эти клетки не могли непрерывно и постоянно воспроизводить в необходимом количестве различные типы клеток, удаляемых путем PCD в процессе обновления различных клеточных популяций [110].

Абсолютная длина теломеров не является некой постоянной величиной, жестко связанной с продолжительностью жизни индивидуумов. Например: а) у хомячков и мышей теломеры длинные [171], но они стареют раньше, чем люди с их более короткими теломерами; б) у грызунов нет взаимосвязи между активностью теломеразы и максимальной продолжительностью жизни [172].

В соответствии со средним значением числа дупликаций клеток в ткани или в культуре, воз-

растает вероятность их биологического старения, которое является «фундаментальной клеточной программой» [173] и характеризуется изменением экспрессии многих генов, а также переходом клеток в состояние репликативного старения (т.е. в неделяющееся состояние, по Блекбурну [169]). Дряхлеющие клетки оказывают вредоносное воздействие как на внеклеточный матрикс, так и на другие клетки, близко расположенные или физиологически связанные со стареющими. Предложенная Фосселом упро-

шенная модель клеточного старения [110] предполагает, что биологическое старение клеток (включая репликативное старение в качестве главной его характеристики) происходит из-за относительного укорачивания теломеров.

«Постепенное» (*Gradual*) старение. Укорачивание теломеров оказывает воздействие на экспрессию генов субтеломерного района ДНК. Это известное с некоторых пор явление получило название «эффект расположения теломера» [174], но я предпочитаю термин «*постепенное* старение

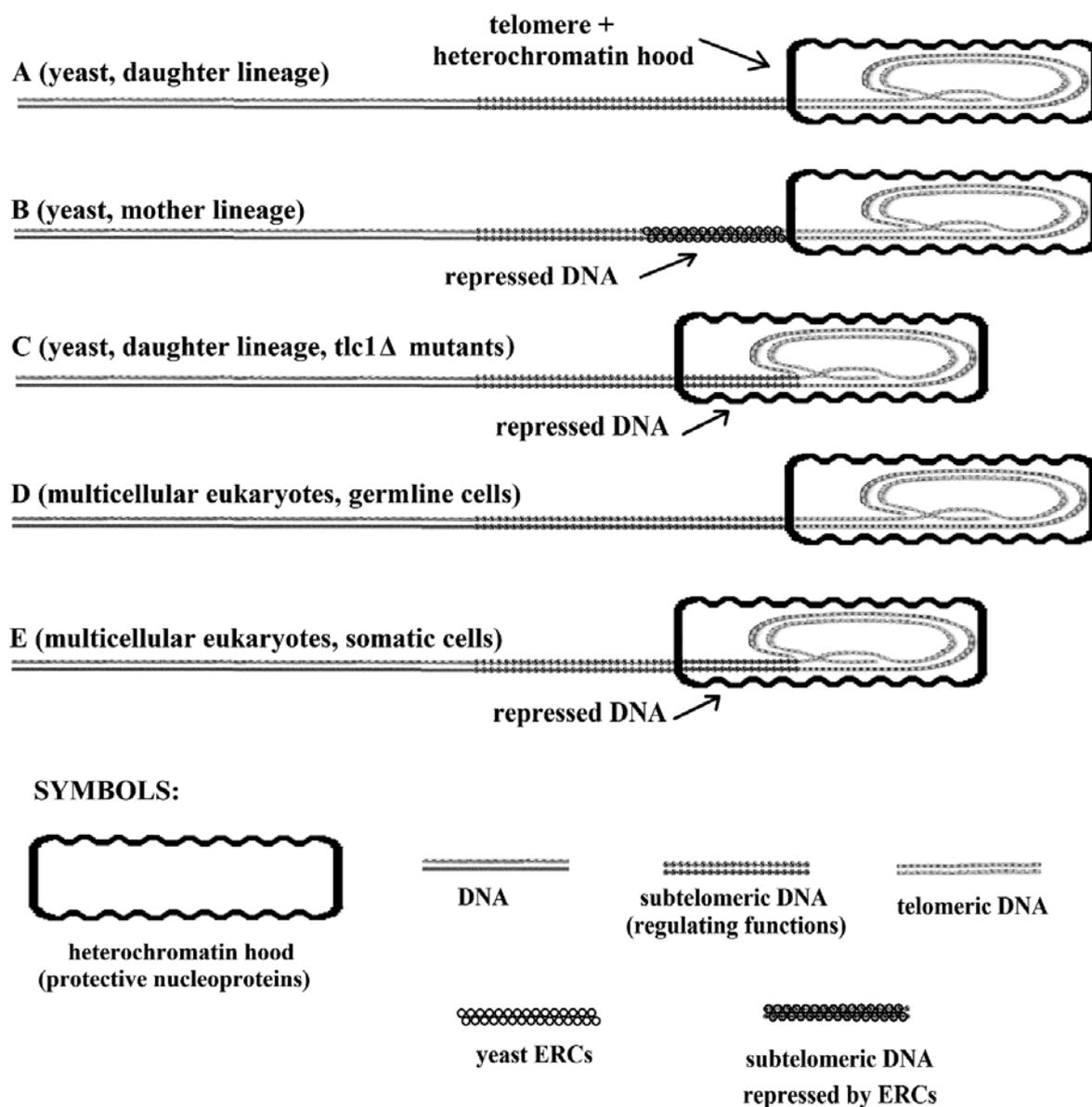


Рис. 2. А и D – теломеры не укорочены и субтеломерная область ДНК не подвергалась супрессии; С и Е – теломер укорочен и субтеломерный фрагмент супрессирован благодаря смещению белкового покрова над теломером; В – теломер не укорочен, а субтеломерный фрагмент супрессирован благодаря связыванию с молекулами ERC (приведенные символы будут использоваться и на других рисунках). Рисунок взят из работы [67] и модифицирован

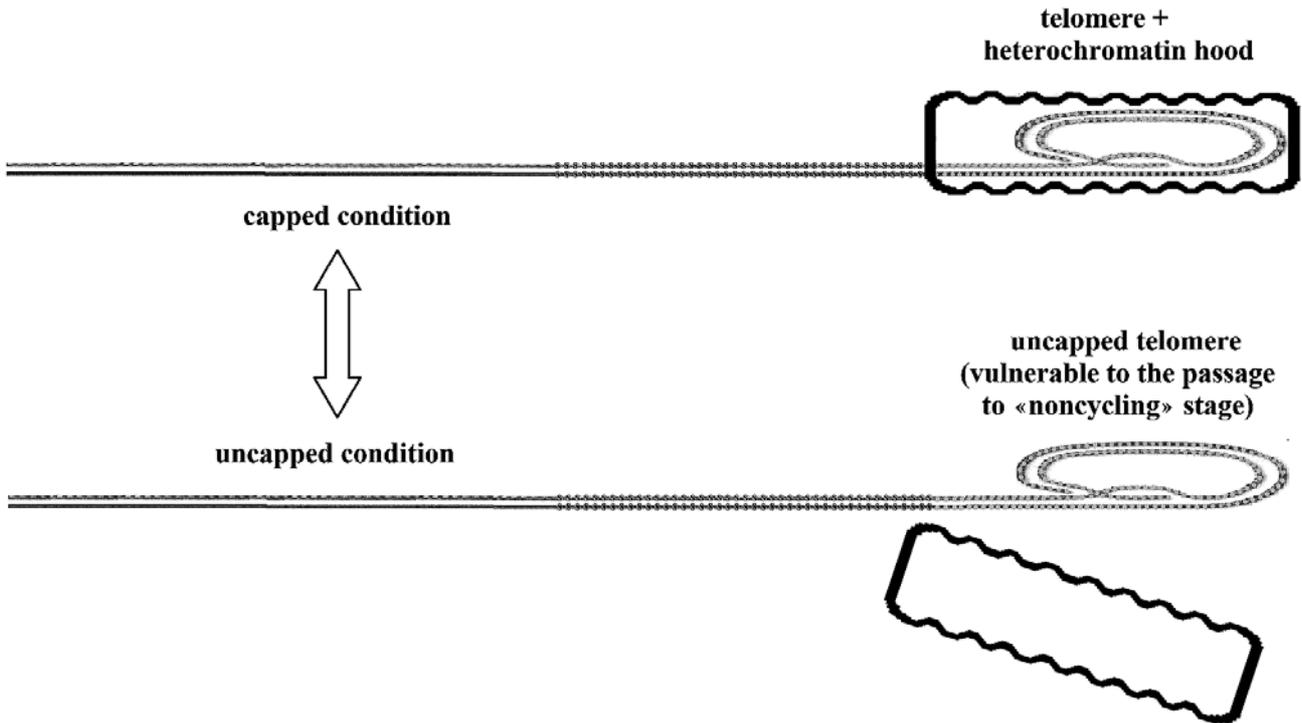


Рис. 3. Колебание теломеров между «покрытым» и «непокрытым» состояниями. Вероятность перехода теломера в «непокрытое» состояние повышается пропорционально его укорачиванию. Незащищенный теломер — это свободный конец цепи хромосомной ДНК, восприимчивый к соединению *end-to-end*, что блокирует репликацию клеток

клетки» («*gradual cell senescence*»). Помимо литературы, цитируемой в разделе, посвященном одноклеточным эукариотам, есть еще одна недавняя публикация [175], подтверждающая вышеуказанный феномен, цитирую: «Наши результаты продемонстрировали, что экспрессия кластера субтеломерных генов зависит от длины теломеров и что при уменьшении длины теломеров, обширные изменения в экспрессии генов индуцируются еще до того, как сократившиеся теломеры окажут лимитирующее воздействие на скорость клеточного деления или до того как короткие теломеры инициируют передачу сигнала к повреждению ДНК. Вышеназванные изменения касаются как положительной, так и отрицательной регуляции уровней экспрессии генов» и указывают на то, что наступающая после укорачивания теломеров репрессия субтеломерной ДНК корректирует генную экспрессию даже в отдаленных, не субтеломерных участках хромосомной ДНК. Подробное обсуждение Фосселом возможного механизма регуляции генной экспрессии с участием теломеров применительно к многоклеточным эукариотическим организмам (см. с. 45–56 в [110]); схематическое изображение сути предложенного механизма приведено на рис. 4.

Покрывающие теломер нуклеопротеины в случае «включаемого/выключаемого» старения [169] и гетерохроматиновый «чехол» — при постепенном старении клеток [110], по-видимому, одни и те же, поскольку: 1) они взаимодействуют практически с одним и тем же концевым участком молекулы ДНК; 2) активация теломеразы с последующим удлинением теломера приводит к реверсии всех характерных признаков клеточного старения [157–161].

Взаимосвязь между старением и относительным укорачиванием теломеров, а не с их абсолютными размерами. У зародышевых и соматических клеток—доноров, дающих начало клонам животных, переустановка клеточных теломерных часов должна быть выполнена до начала первого цикла клеточного деления [110]. Первоначальная длина теломеров должна быть четко зафиксирована на этапе «начальной установки» (фаза «обнуления счетчика»), поскольку впоследствии с каждым укорачиванием теломера вероятность старения клетки будет только увеличиваться. На этом начальном этапе первоначальная абсолютная длина теломеров не имеет никакого значения [110]. Например, особи двух линий мышей (*Mus*) с длиной теломеров, соответственно, 10 и 20 т.п.о. имеют одну и ту же

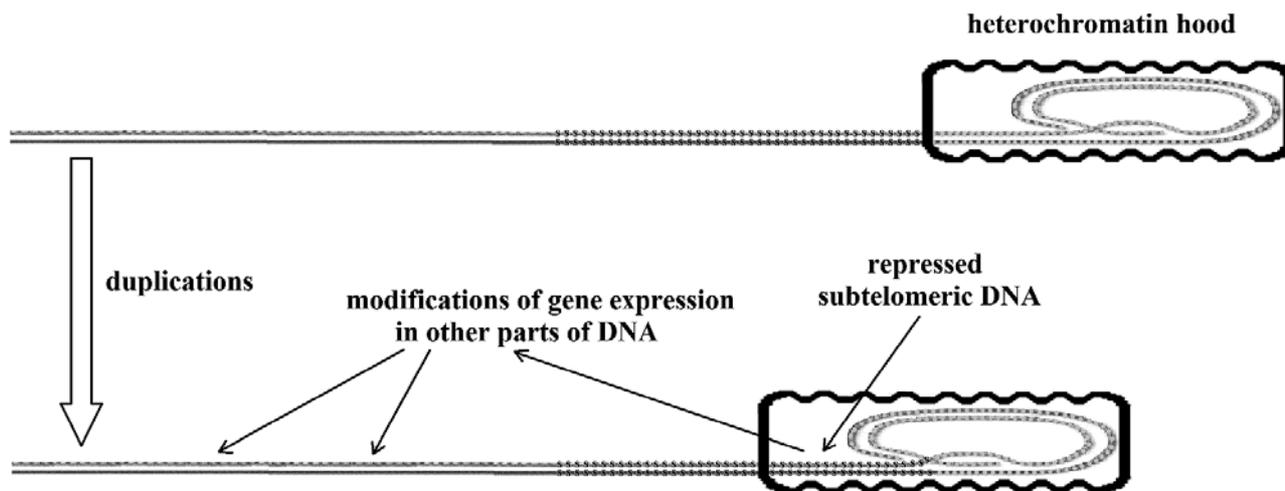


Рис. 4. Укорачивание теломеров на каждом цикле репликации и постепенная репрессия субтеломерной части хромосомной ДНК. Это позволяет изменять экспрессию генов в различных, в том числе удаленных частях молекулы ДНК

продолжительность жизни и сходную развивающуюся во времени картину клеточного старения. Нечто похожее было продемонстрировано и на примере клонированных животных, происходящих из соматических клеток с уже укороченными теломерами, и на примере животных — доноров этих клеток [110]. На этапе фазы «обнуления счетчика» происходит создание над теломерами гетерохроматинового чехла, соответствующего длине этих теломеров. Поскольку после дальнейших циклов репликации размеры этого покрова не изменяются, а длина теломеров уменьшается, то происходит постепенное сползание гетерохроматина в сторону субтеломерного фрагмента (рис. 5), что дает возможность объяснить причину зависимости «постепенного» и «включаемого/выключаемого» старения от числа циклов редупликации, которые прошла клетка, не опираясь при этом на различия в исходной длине теломеров.

Мыши и некоторые другие животные имеют малую продолжительность жизни, несмотря на значительную, по сравнению с другими видами, изначальную длину теломеров [171] и базисную активность теломеразы в большинстве соматических клеток [176]. (Однако, как показали наблюдения за клетками микроглии мышей, активность теломеразы уменьшается с возрастом и «вся оставшаяся теломераза может быть привлечена преимущественно для поддержания размеров уже укороченных теломеров, в то время как более длинные теломеры продолжают укорачиваться еще быстрее» [177].) Более того, при изучении мышей-мутантов линии *mTR^{-/-}* с генетически неактивной теломеразой было замечено,

что только в четвертом [178] или шестом [179] поколении животных, когда теломеры сильно укорачиваются, фертильности и жизнеспособности особей начинает угрожать опасность, хотя в органах с высокой скоростью обновления клеток дисфункции проявляются и в более ранних поколениях [178, 180]. (Замечаем, что снижение фитнеса животных в результате этих изменений не следует рассматривать как следствие условий их содержания в искусственных лабораторных условиях.) Модель, представленная на рис. 6, объясняет это парадоксальное явление.

Приведенные выше данные и доказательства (вместе с изложенными противоречиями) наводят на следующие мысли. Если: а) длина теломера на этапе «обнуления фазы» (при условии, что их длина не принизит некий критический уровень) не влияет на продолжительность жизни; б) синдром старения развивается прямо пропорционально укорачиванию теломера и в) укорачивание теломера напрямую связано с постепенной репрессией генов субтеломерной части хромосомной ДНК, то можно заключить, что большая или меньшая продолжительность жизни связана не с большей или меньшей длиной теломера, а скорее, с длиной и другими особенностями субтеломерного сегмента хромосом. Эта гипотеза, проиллюстрированная на рис. 7, согласуется с данными и доводами, изложенными выше и проиллюстрированными на рис. 2–6. Кроме того, следует еще раз подчеркнуть, что у дрожжей, имеющих фиксированную длину теломера, единственной причиной старения является накопление ERC над субтеломерным сегментом ДНК. Практическим следствием из этой

гипотезы является предсказание об отсутствии корреляции между длиной теломера и продолжительностью жизни, что подтверждается в работах [171, 172].

Таким образом, было установлено, что субтеломерная ДНК жизненно важна и выступает как в качестве регулятора клеточных функций, так и в качестве чувствительной к укорачиванию теломера мишени для репрессии. Исключая некоторые непонятные эволюционные коллизии, можно сказать, что эта взаимосвязь теломера с субтеломером является эволюционным преимуществом и поддерживается отбором с точки зре-

ния представлений о «постепенном» и «включаемом/выключаемом» старении. Наиболее вероятная интерпретация эволюционного развития обсуждаемого здесь механизма регуляции клеточного старения, включающего в себя теломеры, теломеразу и субтеломерную ДНК, предлагается читателю ниже.

В соответствии с предложенной Фосселом моделью старения клеток [58, 110]), наиболее вероятной причиной снижения фитнеса с возрастом является постепенное замедление процесса обновления клеток, причиной которого служит постепенное превалирование скорости

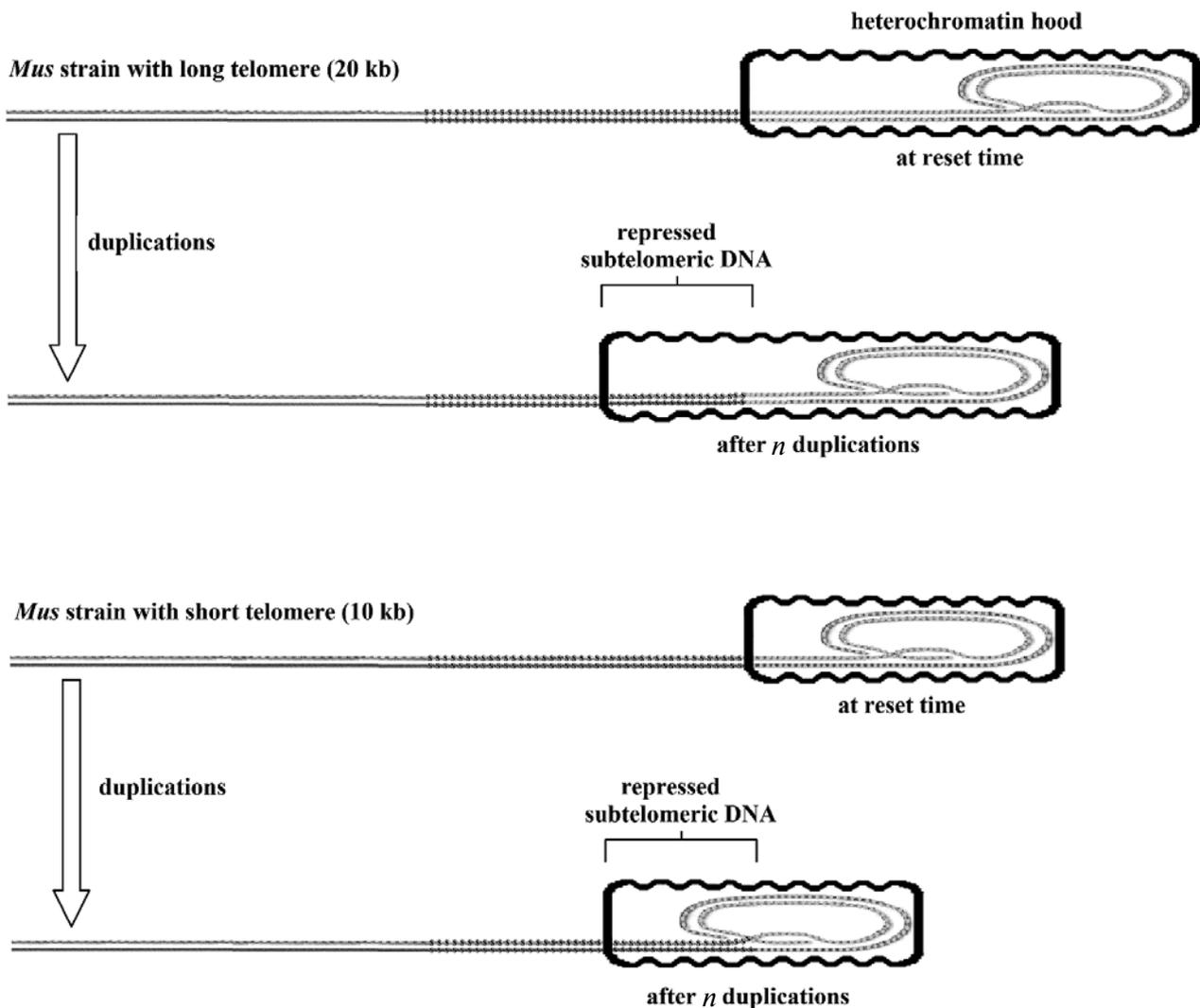


Рис. 5. На этапе «начальной установки» («reset» phase) гетерохроматиновый чехол приобретает соответствующую длине теломера форму, которая не изменяется в течение всей жизни той или иной клетки. Укорачивание теломера после репликации ДНК приводит к смещению гетерохроматинового чехла в сторону субтеломерного участка ДНК, что сопровождается вышеупомянутыми негативными последствиями для клеточных функций и изменением равновесия между покрытым и непокрытым состоянием теломеров. Эта гипотетическая модель позволяет объяснить, почему начальная длина теломеров не имеет никакого значения для последствий, следующих за укорачиванием этих теломеров [110]

PSC над скоростью поступления новых клеток, образующихся в результате деления стволовых клеток. Это связано с увеличением доли клеток, более или менее измененных в результате «постепенного» и «включаемого/выключаемого» старения [69, 110]. В пользу этой гипотезы свидетельствует тот факт, что у некоторых видов животных (морские угри и омары) уровень

смертности и длина теломеров не варьируют в зависимости от возраста [181, 182].

Есть данные, свидетельствующие об эволюционном преимуществе, которое дает феномен повышения вероятности гибели индивидуума с возрастом [14, 67]. В своем более продвинутом выражении этот феномен является всеобщим в искусственных защищенных условиях и обычно

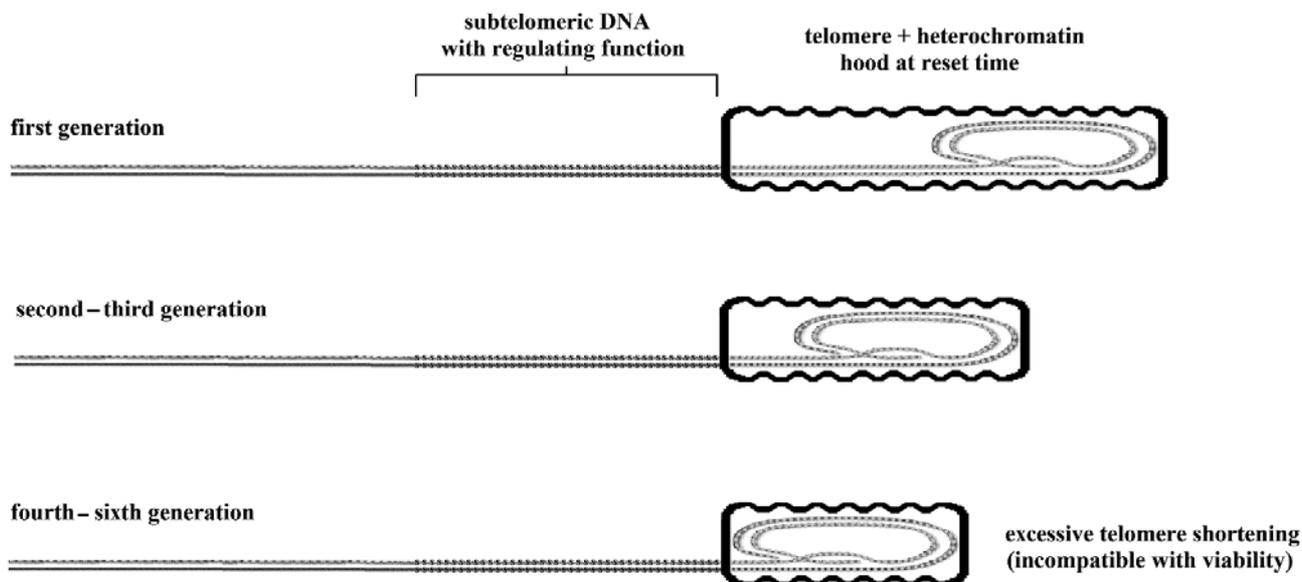


Рис. 6. У мышей-мутантов линии $mTR^{-/-}$ длина гетерохроматинового чехла, сформированного на этапе начальной установки «reset» phase, по определению, пропорциональна длине теломера. Впоследствии гетерохроматиновый чехол смещается в направлении субтеломерного участка ДНК и постепенно ингибирует экспрессию расположенных в нем генов; однако это влияние не связано с длиной чехла. Если в фазе обнуления теломеры слишком укорочены, этот механизм воздействия гетерохроматина на субтеломер может нарушиться и жизнеспособность клетки понизится

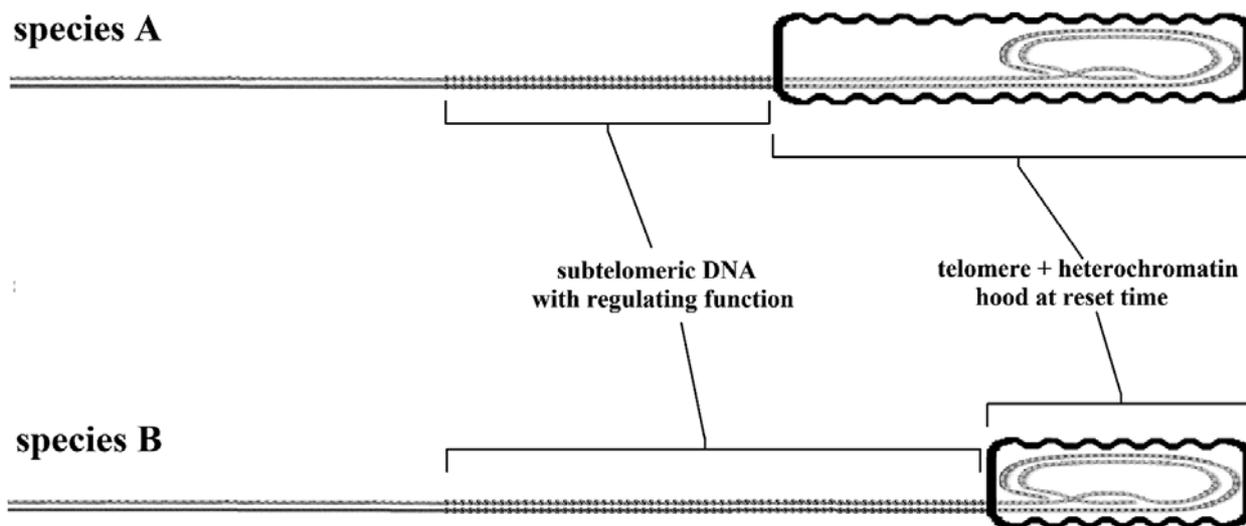


Рис. 7. У вида А теломер длиннее, а субтеломерный сегмент короче, чем у вида В. Для вида А укорачивание теломера наносит сравнительно больший ущерб субтеломеру, что приводит в результате к более раннему старению клеток этого вида

носит название «старение», хотя этот термин не совсем удачен в настоящем контексте [58]. Существует теория (идентичная упомянутой выше и предложенной для объяснения «постепенного» и «включаемого/выключаемого» старения дрожжей), которая также относит падение фитнеса или возрастание вероятности смерти индивидуума к эволюционным преимуществам. Эти два полезные, с точки зрения над-индивидуальной селекции, явления поддерживаются с помощью механизма родственного отбора, что, благодаря ускорению темпа смены поколений, способствует быстрому распространению любых благоприятных мутаций. В соответствии с этой теорией, подобные преимущества проявляются только в рамках К-селекции (т.е., если разделяющиеся внутри *demes* виды образованы кровными родственниками, проживающими на ограниченной территории в условиях, когда только устранение отдельных членов сообщества позволяет выживать молодому потомству) [1, 58]. Существует следующее возражение против этой гипотезы: «Как правило, в дикой природе животные не доживают до старости. Поэтому естественный отбор лишен возможности оказывать прямое воздействие на процесс старческого дряхления индивидуума» [11]. Такая критика, похожая на упомянутую выше аргументацию Льюиса в отношении дрожжей, терпит неудачу в главном: отсутствие в дикой популяции дряхлых индивидуумов (т.е. для льва (*P. leo*), субъектов старше 15 лет) не имеет отношения к делу. Животные *P. leo* в возрасте менее 15 лет, не являющиеся дряхлыми в соответствии с концепцией Кирквуда и Аустада [11], все же демонстрируют повышение смертности в период совершеннолетия при проживании в природных условиях, а именно, можно наблюдать значительное снижение средней продолжительности жизни (*ML*) в результате увеличения темпа смены поколений и вышеупомянутого селекционного преимущества. «Старческое дряхление приводит к снижению продолжительности жизни... почти на 80%, если $m_0 = 0,01 \text{ лет}^{-1}$ » [8]. На примере восьми изученных в диких условиях видов млекопитающих было установлено, что у особей, выживших в раннем возрасте, соотношение между величиной *ML*, в случае допущения о возрастающей с возрастом гибели индивидуумов (природные условия) и величиной *ML* без этого допущения (гипотетические условия), находится в диапазоне 2,5–5. Если мы будем учитывать детскую смертность, то это соотношение попадет в диапазон 1,55–3,21 [1]. Кроме того, анализ людской популяции, проживающей в природных условиях [10, 64], показал: 1) выживаемость субъектов 60- или 70-летнего возраста составляет ~30 и

~20% соответственно и, бесспорно, 2) столь значительная разница в снижении *ML* не могла быть не замеченной естественным отбором (рис. 8).

Итак, в природных условиях снижение *ML* вследствие падения фитнеса с возрастом не столь уж незначительно, хотя среди животных в дикой популяции индивидуумы столетнего и более старого возраста, скорее всего, практически не встречаются.

Все вышесказанное можно суммировать следующим образом: а) массовый феноптоз у прокариотов и одноклеточных эукариотов, осуществляющиеся путем проапоптоза и апоптоза соответственно, в ряде случаев поддерживаются похожими механизмами над-индивидуальной селекции и, вероятно, имеют общие филогенетические корни [77]; б) в обоих этих случаях массовой гибели членов сообщества, активирующий суицид механизм должен включаться только у части особей в популяции и действовать соразмерно необходимости (например, прямо пропорционально недостатку ресурсов). Суицид у дрожжей зависит от количества пройденных циклов редупликации и связан с накоплением ERC в субтеломерной части ДНК, что определяет ранжирование особей, предназначенных для самопожертвования [91, 93, 98, 101]; в) апоптоз у многоклеточных эукариотических видов имеет явную филогенетическую взаимосвязь с апоптозом у одноклеточных эукариотов [183], но его развертывание во времени не основано на накоплении ERC, а обусловлено укорачиванием теломеров из-за снижения активности теломеразы, подобно тому, что наблюдается у мутантной не несущей теломеразу формы *tlc1Δ* дрожжей [110]. В обоих случаях повреждающее воздействие на клетку является следствием постепенной репрессии генов в субтеломерной области хромосомной ДНК, которая и является определяющей стороной механизмов старения; г) у многоклеточных эукариотических организмов с недифференцированными клетками, если мы воспринимаем каждый субъект как клон, состоящий из клеток с идентичным геномом, причиной клеточного апоптоза может являться механизм, аналогичный родственному отбору. Для многоклеточных организмов с дифференцированными клетками, и, особенно, когда репродуктивная функция осуществляется особыми стволовыми клетками, подобная интерпретация не подходит; в этом случае многоклеточный индивидуум подвергается естественному отбору как единая сущность; д) апоптоз у многоклеточных организмов принимает различные формы и выполняет разнообразные функции: функции морфогенетических механизмов, ме-

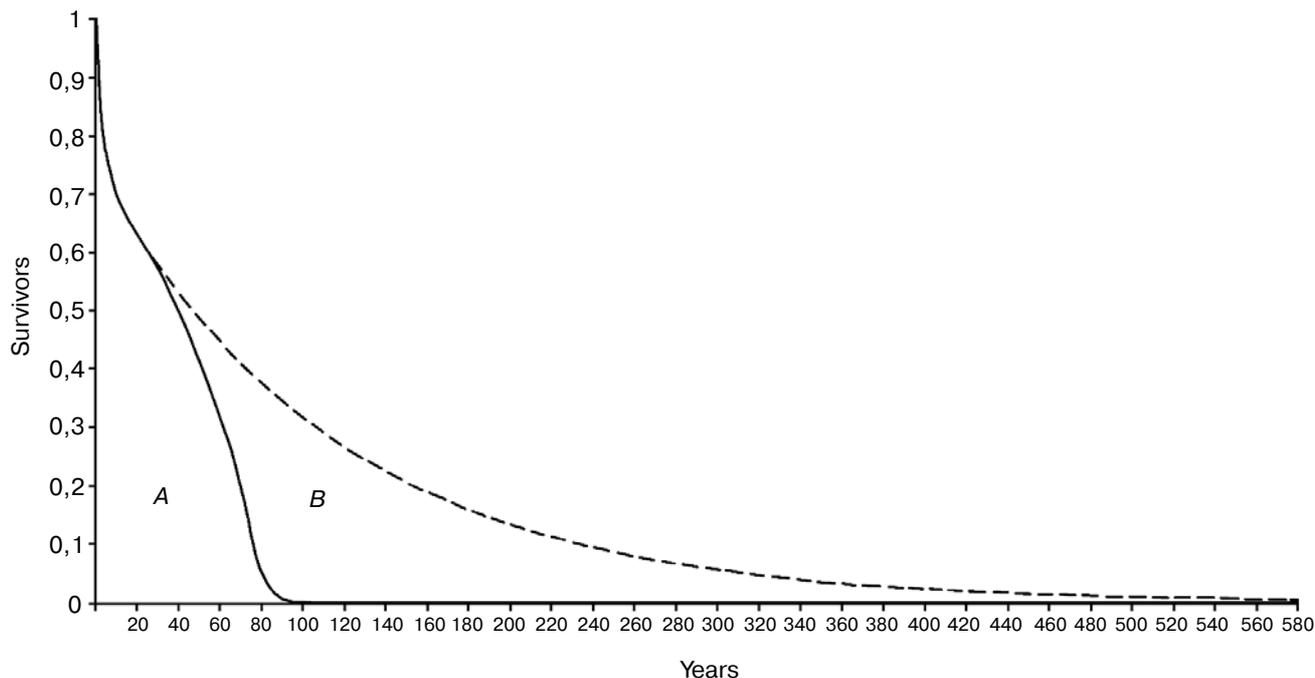


Рис. 8. Область значений *A* (ограничена сплошной линией): график продолжительности жизни *Ache* (этническая группа в джунглях восточного Парагвая) по данным Хилла и Хуртадо [10]; рисунок был модифицирован и перепечатан из работы [64]. Область значений *B* (ограничена пунктирной линией): гипотетический график продолжительности жизни без учета повышения смертности с возрастом. Доля умерших от старости индивидуумов (P_s в обозначении Риклефса [8]) представлена как отношение между *B* и *A* + *B*

ханизма селекции клонов лимфоцитов, удаления поврежденных или инфицированных клеток и так далее, которые, очевидно, являются производными и не наблюдаются у одноклеточных организмов; е) апоптоз у дрожжей служит для осуществления массового фенотипа, как указано в подразделе (а). Кроме этого, он является причиной событий, названных «включаемым/выключаемым» и «постепенным» старением и приводящих к зависимому от числа пройденных циклов редупликации снижению фитнеса, которое можно обозначить термином «старение». Старение у дрожжей, по-видимому, противопоставлено «генетическому консерватизму» [91] и может быть объяснено таким же образом, как старение многоклеточных организмов [1, 58] (см. следующий подраздел); ж) у многоклеточных эукариотических организмов запрограммированная клеточная смерть (PCD) путем апоптоза или другим способом, «включаемое/выключаемое» или «постепенное» старение, а также ограничение способности к делению, являются, по-видимому, составными частями очень сложной системы, призванной осуществлять постоянное обновление клеток органов и тканей и приводить к постепенному снижению фитнеса с возрастом [58, 110]. Это сни-

жение жизненного потенциала, т.е. старение, может быть представлено как процесс, способный ускорить эволюцию при посредстве над-индивидуального отбора, который возможен только в условиях К-селекции [1, 58]; з) было выдвинуто предположение, что старение у дрожжей носит адаптивный характер [91]. Адаптивное значение старения многоклеточных эукариотов отвергалось господствующей геронтологической парадигмой [11], но это противоречит как эмпирическим доказательствам, так и теоретическим доводам [1, 14, 56, 58, 67, 95, 184, 185]; и) ограничение способности клеток делиться детерминированным состоянием теломеров и активностью теломеразы рассматривается в настоящее время в качестве основного защитного механизма против рака [186–189]. Однако существуют данные, противоречащие этой гипотезе [14, 64, 110, 190, 191], например, выделение дряхлеющими клетками веществ, повышающих скорость мутационного процесса и опасность ракового перерождения клеток [192, 193]. Настойчивая привязанность защитников неадаптивной теории старения к аргументам о противораковой роли механизма, приводящего к подавлению теломеразы, вызвана, по-видимому, отсутствием каких-либо дру-

гих доводов, свидетельствующих в пользу неадаптивной теории [192]. «Гипотеза о том, что подавление теломеразы приводит к увеличению продолжительности жизни путем защиты организма от рака, конечно же, не верна. Не существует альтернативы — запрограммированной смерти — теория оказалась бы в тупике» [190].

Таким образом, процесс старения демонстрирует явные филогенетические взаимосвязи

с процессами, лежащими в основе как физиологических механизмов, так и эволюционных мотиваций. Это преподносит дополнительные доводы и доказательства в пользу парадигмы, интерпретирующей старение как явление феноптоза, т.е. как вид смерти, которая является генетически запрограммированной и корректируется в зависимости от потребностей эволюционного процесса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Libertini, G. (1988) An adaptive theory of the increasing mortality with increasing chronological age in populations in the wild, *J. Theor. Biol.*, **132**, 145–162.
- Deevey, E.S., Jr. (1947) Life tables for natural populations of animals, *Quart. Rev. Biol.*, **22**, 283–314.
- Laws, R.M., and Parker, I.S. (1968) Recent studies on elephant populations in East Africa. *Symp. Zool. Soc. Lond.*, **21**, 319–359.
- Spinage, C.A. (1970) Population dynamics of the Uganda Defassa Waterbuck (*Kobus defassa Ugandae* Neumann) in the Queen Elizabeth park, Uganda, *J. Anim. Ecol.*, **39**, 51–78.
- Spinage, C.A. (1972) African ungulate life tables, *Ecology*, **53**, 645–652.
- Finch, C.E. (1990) *Longevity, senescence, and the genome*, The University of Chicago Press, Chicago.
- Holmes, D.J., and Austad, S.N. (1995) Birds as animal models for the comparative biology of aging: a prospectus, *J. Gerontol. A Biol. Sci.*, **50**, 59–66.
- Ricklefs, R.E. (1998) Evolutionary theories of aging: confirmation of a fundamental prediction, with implications for the genetic basis and evolution of life span, *Am. Nat.*, **152**, 24–44.
- Nussey, D.H., Froy, H., Lemaitre, J.F., Gaillard, J.M., and Austad, S.N. (2013) Senescence in natural populations of animals: widespread evidence and its implications for biogerontology, *Ageing Res. Rev.*, **12**, 214–225.
- Hill, K., and Hurtado, A.M. (1966) *Ache life history*, Aldine De Gruyter, New York.
- Kirkwood, T.B., and Austad, S.N. (2000) Why do we age? *Nature*, **408**, 233–238.
- Martin, G.M., and Oshima, J. (2000) Lessons from human progeroid syndromes, *Nature*, **408**, 263–266.
- Kirkwood, T.B. (2005) Understanding the Odd Science of Aging, *Cell*, **120**, 437–447.
- Libertini, G. (2008) Empirical evidence for various evolutionary hypotheses on species demonstrating increasing mortality with increasing chronological age in the wild, *Sci. World J.*, **8**, 182–193.
- Kuhn, T.S. (1962) *The structure of scientific revolutions*, The University of Chicago Press, Chicago.
- Minot, C.S. (1907) *The problem of age, growth, and death; a study of cytomorphosis*, Based on lectures at the Lowell Institute, London.
- Carrel, A., and Ebeling, A.H. (1921) Antagonistic growth principles of serum and their relation to old age, *J. Exp. Med.*, **38**, 419–425.
- Brody, S. (1924) The kinetics of senescence, *J. Gen. Physiol.*, **6**, 245–257.
- Bidder, G.P. (1932) Senescence, *Br. Med. J.*, **115**, 5831–5850.
- Lansing, A.I. (1948) Evidence for aging as a consequence of growth cessation, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **34**, 304–310.
- Lansing, A.I. (1951) Some physiological aspects of ageing, *Physiol. Rev.*, **31**, 274–284.
- Medawar, P.B. (1952) *An unsolved problem in biology*, H.K. Lewis, London. Reprinted in: Medawar, P.B. (1957) *The uniqueness of the individual*, Methuen, London.
- Williams, G.C. (1957) Pleiotropy, natural selection and the evolution of senescence, *Evolution*, **11**, 398–411.
- Hamilton, W.D. (1966) The moulding of senescence by natural selection, *J. Theor. Biol.*, **12**, 12–45.
- Edney, E.B., and Gill, R.W. (1968) Evolution of senescence and specific longevity, *Nature*, **220**, 281–282.
- Harman, D. (1972) The biologic clock: the mitochondria? *J. Am. Geriatr. Soc.*, **20**, 145–147.
- Kirkwood, T.B. (1977) Evolution of ageing, *Nature*, **270**, 301–304.
- Comfort, A. (1979) *The biology of senescence*, Elsevier North Holland, New York.
- Kirkwood, T.B., and Holliday, R. (1979) The evolution of ageing and longevity, *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.*, **205**, 531–546.
- Miquel, J., Economos, A.C., Fleming, J., and Johnson, J.E., Jr. (1980) Mitochondrial role in cell aging, *Exp. Gerontol.*, **15**, 575–591.
- Mueller, L.D. (1987) Evolution of accelerated senescence in laboratory populations of *Drosophila*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **84**, 1974–1977.
- Rose, M.R. (1991) *Evolutionary biology of aging*, Oxford University Press, New York.
- Partridge, L., and Barton, N.H. (1993) Optimality, mutation and the evolution of ageing, *Nature*, **362**, 305–311.
- Bohr, V.A., and Anson, R.M. (1995) DNA damage, mutation and fine structure DNA repair in aging, *Mutat. Res.*, **338**, 25–34.
- Croteau, D.L., and Bohr, V.A. (1997) Repair of oxidative damage to nuclear and mitochondrial DNA in mammalian cells, *J. Biol. Chem.*, **272**, 25409–25412.
- Beckman, K.B., and Ames, B.N. (1998) The free radical theory of aging matures, *Physiol. Rev.*, **78**, 547–581.
- Weinert, B.T., and Timiras, P.S. (2003) Invited review: theories of aging, *J. Appl. Physiol.*, **95**, 1706–1716.
- Trifunovic, A., Wredenberg, A., Falkenberg, M., Spelbrink, J.N., Rovio, A.T., Bruder, C.E., Bohlooly, Y.M., Gidlof, S., Oldfors, A., Wibom, R., Tornell, J., Jacobs, H.T., and Larsson, N.G. (2004) Premature ageing in mice expressing defective mitochondrial DNA polymerase, *Nature*, **429**, 417–423.
- Balaban, R.S., Nemoto, S., and Finkel, T. (2005) Mitochondria, oxidants, and aging, *Cell*, **120**, 483–495.
- Blagosklonny, M.V. (2006) Aging and immortality: quasi-programmed senescence and its pharmacologic inhibition, *Cell Cycle*, **5**, 2087–2102.
- Sanz, A., and Stefanatos, R.K. (2008) The mitochondrial free radical theory of aging: a critical view, *Curr. Aging Sci.*, **1**, 10–21.

42. Oliveira, B.F., Nogueira-Machado, J.-A., and Chaves, M.M. (2010) The role of oxidative stress in the aging process, *Sci. World J.*, **10**, 1121–1128.
43. Blagosklonny, M.V. (2013) MTOR-driven quasi-programmed aging as a disposable soma theory: blind watchmaker vs. intelligent designer, *Cell Cycle*, **12**, 1842–1847.
44. Weismann, A. (1889) *Essays upon heredity and kindred biological problems*, Vol. I, Clarendon Press, Oxford.
45. Weismann A. (1892) *Essays upon heredity and kindred biological problems*, Vol. II, Clarendon Press, Oxford.
46. Kirkwood, T.B.L., and Cremer, T. (1982) Cytogerontology since 1881: a reappraisal of August Weismann and a review of modern progress, *Hum. Genet.*, **60**, 101–121.
47. Libertini, G. (2011) *Evolutionary arguments on aging, disease, and other topics*, Azinet Press, Crownsville MD.
48. Skulachev, V.P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191–1195.
49. Skulachev, V.P. (1999) Phenoptosis: programmed death of an organism, *Biochemistry (Moscow)*, **64**, 1418–1426.
50. Skulachev, V.P. (1999) Mitochondrial physiology and pathology; concepts of programmed death of organelles, cells and organisms, *Mol. Aspects Med.*, **20**, 139–184.
51. Skulachev, V.P. (2001) The programmed death phenomena, aging, and the Samurai law of biology, *Exp. Gerontol.*, **36**, 995–1024.
52. Bredesen, D.E. (2004) The non-existent aging program: how does it work? *Aging Cell*, **3**, 255–259.
53. Goldsmith, T.C. (2004) Aging as an evolved characteristic – Weismann's theory reconsidered, *Med. Hypotheses*, **62**, 304–308.
54. Mitteldorf, J. (2004) Aging selected for its own sake, *Evol. Ecol. Res.*, **6**, 1–17.
55. Travis, J.M. (2004) The evolution of programmed death in a spatially structured population, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **59**, 301–305.
56. Longo, V.D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing, *Nat. Rev. Genet.*, **6**, 866–872.
57. Skulachev, V.P., and Longo, V.D. (2005) Aging as a mitochondria-mediated atavistic program: can aging be switched off? *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1057**, 145–164.
58. Libertini, G. (2006) Evolutionary explanations of the «actuarial senescence in the wild» and of the «state of senility», *Sci. World J.*, **6**, 1086–1108.
59. Goldsmith, T.C. (2008) Aging, evolvability, and the individual benefit requirement; medical implications of aging theory controversies, *J. Theor. Biol.*, **252**, 764–768.
60. Libertini, G. (2009) The role of telomere–telomerase system in age-related fitness decline, a tameable process, in: *Telomeres: function, shortening and lengthening* (Mancini, L., ed.) Nova Science Publ., New York, pp. 77–132.
61. Mitteldorf, J., and Pepper, J. (2009) Senescence as an adaptation to limit the spread of disease, *J. Theor. Biol.*, **260**, 186–195.
62. Martins, A.C. (2011) Change and aging senescence as an adaptation, *PLoS One*, **6**, e24328.
63. Libertini, G. (2012) Classification of phenoptotic phenomena, *Biochemistry (Moscow)*, **77**, 707–715.
64. Libertini, G. (2013) Evidence for aging theories from the study of a hunter-gatherer people (Ache of Paraguay). *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1023–1032.
65. Mitteldorf, J., and Martins, A.C. (2014) Programmed life span in the context of evolvability, *Am. Nat.*, **184**, 289–302.
66. Skulachev, V.P. (2002) Programmed death phenomena: from organelle to organism, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **959**, 214–237.
67. Libertini, G. (2015) Non-programmed versus programmed aging paradigm, *Curr. Aging Sci.*, **8**, in press.
68. Libertini, G. (2009) Prospects of a longer life span beyond the beneficial effects of a healthy lifestyle, in: *Handbook on longevity: genetics, diet and disease* (Bentley, J.V., and Keller, M., eds) Nova Science Publishers Inc., New York, pp. 35–96.
69. Libertini, G. (2014) Programmed aging paradigm: how we get old, *Biochemistry (Moscow)*, **79**, 1004–1016.
70. Loisel, D.A., Alberts, S.C., and Ober, C. (2008) Functional significance of MHC variation in mate choice, reproductive outcome, and disease risk, in *Evolution in health and disease* (Stearns, S.C., and Koella, J.C., eds) 2nd Edn., Oxford University Press, Oxford.
71. Apanius, V., Penn, D., Slev, P.R., Ruff, L.R., and Potts, W.K. (1997) *Crit. Rev. Immunol.*, **17**, 179–224.
72. Raff, M.C. (1998) Cell suicide for beginners, *Nature*, **396**, 119–122.
73. Hausfater, G., and Hrdy, S.B. (1984) *Infanticide: comparative and evolutionary perspectives*, Aldine, New York.
74. Skulachev, V.P. (2003) Aging and the programmed death phenomena, in *Topics in Current Genetics* (Nystrom, T., and Osiewacz, H.D. eds) Vol. 3, *Model Systems in Aging*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg (Germany).
75. Lane, N. (2008) Marine microbiology: origins of death, *Nature*, **453**, 583–585.
76. Engelberg-Kulka, H., Sat, B., Reches, M., Amitai, S., and Hazan, R. (2004) Bacterial programmed cell death systems as targets for antibiotics, *Trends Microbiol.*, **12**, 66–71.
77. Hochman, A. (1997) Programmed cell death in prokaryotes, *Crit. Rev. Microbiol.*, **23**, 207–214.
78. Koonin, E.V., and Aravind, L. (2002) Origin and evolution of eukaryotic apoptosis: the bacterial connection, *Cell Death Differ.*, **9**, 394–404.
79. Lewis, K. (2000) Programmed death in bacteria, *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, **64**, 503–514.
80. Maynard Smith, J. (1964) Group selection and kin selection, *Nature*, **201**, 1145–1147.
81. Maynard Smit, J. (1976) Group selection, *Quart. Rev. Biol.*, **51**, 277–283.
82. Hamilton, W.D. (1964) The genetical evolution of social behaviour, I, II, *J. Theor. Biol.*, **7**, 1–52.
83. Hamilton, W.D. (1970) Selfish and spiteful behaviour in an evolutionary model, *Nature*, **228**, 1218–1220.
84. Trivers, R.L. (1971) The evolution of reciprocal altruism, *Quart. Rev. Biol.*, **46**, 35–57.
85. Trivers, R.L., and Hare, H. (1976) Haplodiploidy and the evolution of the social insect, *Science*, **191**, 249–263.
86. Madeo, F., Frohlich, E., and Frohlich, K.U. (1997) A yeast mutant showing diagnostic markers of early and late apoptosis, *J. Cell Biol.*, **139**, 729–734.
87. Ligr, M., Madeo, F., Frohlich, E., Hilt, W., Frohlich, K.U., and Wolf, D.H. (1998) Mammalian Bax triggers apoptotic changes in yeast, *FEBS Lett.*, **438**, 61–65.
88. Longo, V.D., Ellerby, L.M., Bredesen, D.E., Valentine, J.S., and Gralla, E.B. (1997) Human Bcl-2 reverses survival defects in yeast lacking superoxide dismutase and delays death of wild-type yeast, *J. Cell Biol.*, **137**, 1581–1588.
89. Kaerberlein, M., Burtner, C.R., and Kennedy, B.K. (2007) Recent developments in yeast aging, *PLoS Genet.*, **3**, e84.
90. Madeo, F., Frohlich, E., Ligr, M., Grey, M., Sigrist, S.J., Wolf, D.H., and Frohlich, K.U. (1999) Oxygen stress: a regulator of apoptosis in yeast, *J. Cell Biol.*, **145**, 757–767.
91. Buttner, S., Eisenberg, T., Herker, E., Carmona-Gutierrez, D., Kroemer, G., and Madeo, F. (2006) Why yeast cells can undergo apoptosis: death in times of peace, love, and war, *J. Cell Biol.*, **175**, 521–525.
92. Granot, D., Levine, A., and Dor-Hefetz, E. (2003) Sugar-induced apoptosis in yeast cells, *FEMS Yeast Res.*, **4**, 7–13.
93. Herker, E., Jungwirth, H., Lehmann, K.A., Maldener, C., Frohlich, K.U., Wissing, S., Buttner, S., Fehr, M., Sigrist, S.,

- and Madeo, F. (2004) Chronological aging leads to apoptosis in yeast, *J. Cell Biol.*, **164**, 501–507.
94. Fabrizio, P., Battistella, L., Vardavas, R., Gattazzo, C., Liou, L.L., Diaspro, A., Dossen, J.W., Gralla, E.B., and Longo, V.D. (2004) Superoxide is a mediator of an altruistic aging program in *Saccharomyces cerevisiae*, *J. Cell Biol.*, **166**, 1055–1067.
 95. Mitteldorf, J. (2006) How evolutionary thinking affects people's ideas about aging interventions, *Rejuvenation Res.*, **9**, 346–350.
 96. Skulachev, V.P. (2002) Programmed death in yeast as adaptation? *FEBS Lett.*, **528**, 23–26.
 97. Jazwinski, S.M. (1993) The genetics of aging in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*, *Genetica*, **91**, 35–51.
 98. Fabrizio, P., and Longo, V.D. (2008) Chronological aging-induced apoptosis in yeast, *Biochim. Biophys. Acta*, **1783**, 1280–1285.
 99. Laun, P., Pichova, A., Madeo, F., Fuchs, J., Ellinger, A., Kohlwein, S., Dawes, I., Frohlich, K.-U., and Breitenbach, M. (2001) Aged mother cells of *Saccharomyces cerevisiae* show markers of oxidative stress and apoptosis, *Mol. Microbiol.*, **39**, 1166–1173.
 100. Lesur, I., and Campbell, J.L. (2004) The transcriptome of prematurely aging yeast cells is similar to that of telomerase-deficient cells, *MBC Online*, **15**, 1297–1312.
 101. Laun, P., Bruschi, C.V., Dickinson, J.R., Rinnerthaler, M., Heeren, G., Schwimbersky, R., Rid, R., and Breitenbach, M. (2007) Yeast mother cell-specific ageing, genetic (in)stability, and the somatic mutation theory of ageing, *Nucleic Acids Res.*, **35**, 7514–7526.
 102. Olovnikov, A.M. (1971) Principle of marginotomy in template synthesis of polynucleotides, *Dokl. Akad. Nauk. SSSR*, **201**, 1496–1499.
 103. Watson, J.D. (1972) Origin of concatemeric T7 DNA, *Nat. New Biol.*, **239**, 197–201.
 104. Olovnikov, A.M. (1973) A theory of marginotomy: the incomplete copying of template margin in enzyme synthesis of polynucleotides and biological significance of the problem, *J. Theor. Biol.*, **41**, 181–190.
 105. Greider, C.W., and Blackburn, E.H. (1985) Identification of a specific telomere terminal transferase activity in *Tetrahymena extracts*, *Cell*, **51**, 405–413.
 106. D'Mello, N.P., and Jazwinski, S.M. (1991) Telomere length constancy during aging of *Saccharomyces cerevisiae*, *J. Bacteriol.*, **173**, 6709–6713.
 107. Smeal, T., Claus, J., Kennedy, B., Cole, F., and Guarente, L. (1996) Loss of transcriptional silencing causes sterility in old mother cells of *Saccharomyces cerevisiae*, *Cell*, **84**, 633–642.
 108. Maringele, L., and Lydall, D. (2004) Telomerase- and recombination-independent immortalization of budding yeast, *Genes Dev.*, **18**, 2663–2675.
 109. Sinclair, D.A., and Guarente, L. (1997) Extrachromosomal rDNA circles – a cause of aging in yeast, *Cell*, **91**, 1033–1042.
 110. Fossel, M.B. (2004) *Cells, aging and human disease*, Oxford University Press, New York.
 111. Pianka, E.R. (1970) On r- and K-selection, *Am. Nat.*, **104**, 592–597.
 112. Lee, R. (2008) Sociality, selection, and survival: simulated evolution of mortality with intergenerational transfers and food sharing, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, 7124–7128.
 113. Sinclair, D., Mills, K., and Guarente, L. (1998) Aging in *Saccharomyces cerevisiae*, *Annu. Rev. Microbiol.*, **52**, 533–560.
 114. Kerr, J.F.R., Wyllie, A.H., and Currie, A.R. (1972) Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics, *Br. J. Cancer*, **26**, 239–257.
 115. Erwig, L.-P., and Henson, P.M. (2008) Clearance of apoptotic cells by phagocytes, *Cell Death Differ.*, **15**, 243–250.
 116. Nijhawan, D., Honarpour, N., and Wang, X. (2000) Apoptosis in neural development and disease, *Annu. Rev. Neurosci.*, **23**, 73–87.
 117. Greenhalgh, D.G. (1998) The role of apoptosis in wound healing, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **30**, 1019–1030.
 118. Cohen, J.J. (1993) Programmed cell death and apoptosis in lymphocyte development and function, *Chest*, **103**, 99–101.
 119. Opferman, J.T. (2008) Apoptosis in the development of the immune system, *Cell Death Differ.*, **15**, 234–242.
 120. Tesfaigzi, Y. (2006) Roles of apoptosis in airway epithelia, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, **34**, 537–547.
 121. White, E. (2006) Mechanisms of apoptosis regulation by viral oncogenes in infection and tumorigenesis, *Cell Death Differ.*, **13**, 1371–1377.
 122. Ponten, J., Stein, W.D., and Shall, S. (1983) A quantitative analysis of the aging of human glial cells in culture, *Cell Phys.*, **117**, 342–352.
 123. Harada, K., Iwata, M., Kono, N., Koda, W., Shimonishi, T., and Nakanuma, Y. (2000) Distribution of apoptotic cells and expression of apoptosis-related proteins along the intrahepatic biliary tree in normal and non-biliary diseased liver, *Histopathology*, **37**, 347–354.
 124. Cardani, R., and Zavanella, T. (2000) Age-related cell proliferation and apoptosis in the kidney of male Fischer 344 rats with observations on a spontaneous tubular cell adenoma, *Toxicol. Pathol.*, **28**, 802–806.
 125. Finegood, D.T., Scaglia, L., and Bonner-Weir, S. (1995) Dynamics of beta-cell mass in the growing rat pancreas. Estimation with a simple mathematical model, *Diabetes*, **44**, 249–256.
 126. Benedetti, A., Jezequel, A.M., and Orlandi, F. (1988) A quantitative evaluation of apoptotic bodies in rat liver, *Liver*, **8**, 172–177.
 127. Dremier, S., Golstein, J., Mosselmans, R., Dumont, J.E., Galand, P., and Robaye, B. (1994) Apoptosis in dog thyroid cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **200**, 52–58.
 128. Sutherland, L.M., Edwards, Y.S., and Murray, A.W. (2001) Alveolar type II cell apoptosis, *Comp. Biochem. Physiol.*, **129**, 267–285.
 129. Heraud, F., Heraud, A., and Harmand, M.F. (2000) Apoptosis in normal and osteoarthritic human articular cartilage, *Ann. Rheum. Dis.*, **59**, 959–965.
 130. Xia, S.J., Xu, C.X., Tang, X.D., Wang, W.Z., and Du, D.L. (2001) Apoptosis and hormonal milieu in ductal system of normal prostate and benign prostatic hyperplasia, *Asian J. Androl.*, **3**, 131–134.
 131. Prins, J.B., and O'Rahilly, S. (1997) Regulation of adipose cell number in man, *Clin. Sci. (London)*, **92**, 3–11.
 132. Spelsberg, T.C., Subramaniam, M., Riggs, B.L., and Khosla, S. (1999) The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton, *Mol. Endocrinol.*, **13**, 819–828.
 133. Migheli, A., Mongini, T., Doriguzzi, C., Chiado-Piat, L., Piva, R., Ugo, I., and Palmucci, L. (1997) Muscle apoptosis in humans occurs in normal and denervated muscle, but not in myotonic dystrophy, dystrophinopathies or inflammatory disease, *Neurogenetics*, **1**, 81–87.
 134. Pollack, M., and Leeuwenburgh, C. (2001) Apoptosis and aging: role of the mitochondria, *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.*, **56**, 475–482.
 135. Israels, L.G., and Israels, E.D. (1999) Apoptosis, *Stem Cells*, **17**, 306–313.
 136. Lynch, M.P., Nawaz S., and Gerschenson, L.E. (1986) Evidence for soluble factors regulating cell death and cell proliferation in primary cultures of rabbit endometrial

- cells grown on collagen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **83**, 4784–4788.
137. Medh, R.D., and Thompson, E.B. (2000) Hormonal regulation of physiological cell turnover and apoptosis, *Cell Tissue Res.*, **301**, 101–124.
 138. Wyllie, A.H., Kerr, J.F.R., and Currie, A.R. (1980) Cell death: the significance of apoptosis, *Int. Rev. Cytol.*, **68**, 251–306.
 139. Ozen, M., Imam, S.A., Datar, R.H., Multani, A.S., Narayanan, R., Chung, L.W., Von Eschenbach, A.C., and Pathak, S. (1998) Telomeric DNA: marker for human prostate cancer development? *Prostate*, **36**, 264–271.
 140. Holt, S.E., Glinsky, V.V., Ivanova, A.B., and Glinsky, G.V. (1999) Resistance to apoptosis in human cells conferred by telomerase function and telomere stability, *Mol. Carcinog.*, **25**, 241–248.
 141. Seimiya, H., Tanji, M., Ohhara, T., Tomida, A., Naasani, I., and Tsuruo, T. (1999) Hypoxia up-regulates telomerase activity via mitogen-activated protein kinase signaling in human solid tumor cells, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **260**, 365–370.
 142. Ren, J.G., Xia, H.L., Tian, Y.M., Just, T., Cai, G.P., and Dai, Y.R. (2001) Expression of telomerase inhibits hydroxyl radical-induced apoptosis in normal telomerase negative human lung fibroblasts, *FEBS Lett.*, **488**, 133–138.
 143. Carrel, A., and Ebeling, A.H. (1921) Age and multiplication of fibroblasts, *J. Exp. Med.*, **34**, 599–623.
 144. Hayflick, L., and Moorhead, P.S. (1961) The serial cultivation of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.*, **25**, 585–621.
 145. Hayflick, L. (1965) The limited *in vitro* lifetime of human diploid cell strains, *Exp. Cell Res.*, **37**, 614–636.
 146. Schneider, E.L., and Mitsui, Y. (1976) The relationship between *in vitro* cellular aging and *in vivo* human age, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **73**, 3584–3588.
 147. Rheinwald, J.G., and Green, H. (1975) Serial cultivation of strains of human epidermal keratinocytes: the formation of keratinizing colonies from single cells, *Cell*, **6**, 331–344.
 148. Bierman, E.L. (1978) The effect of donor age on the *in vitro* life span of cultured human arterial smooth-muscle cells, *In vitro*, **14**, 951–955.
 149. Tassin, J., Malaise, E., and Courtois, Y. (1979) Human lens cells have an *in vitro* proliferative capacity inversely proportional to the donor age, *Exp. Cell Res.*, **123**, 388–392.
 150. Martin, G.M., Sprague, C.A., and Epstein, C.J. (1970) Replicative life span of cultivated human cells. Effects of donor's age, tissue, and genotype, *Lab. Invest.*, **23**, 86–92.
 151. Rohme, D. (1981) Evidence for a relationship between longevity of mammalian species and life spans of normal fibroblasts *in vitro* and erythrocytes *in vivo*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **78**, 5009–5013.
 152. Blackburn, E.H., and Gall, J.G. (1978) A tandemly repeated sequence at the termini of the extrachromosomal ribosomal RNA genes in *Tetrahymena*, *J. Mol. Biol.*, **120**, 33–53.
 153. Moyzis, R.K., Buckingham, J.M., Cram, L.S., Dani, M., Deaven, L.L., Jones, M.D., Meyne, J., Ratliff, R.L., and Wu, J.R. (1988) A highly conserved repetitive DNA sequence, (TTAGGG)_n, present at the telomeres of human chromosomes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**, 6622–6626.
 154. Blackburn, E.H. (1991) Structure and function of telomeres, *Nature*, **350**, 569–573.
 155. Harley, C.B., Futcher, A.B., and Greider, C.W. (1990) Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts, *Nature*, **345**, 458–460.
 156. Yu, G.L., Bradley, J.D., Attardi, L.D., and Blackburn, E.H. (1990) *In vivo* alteration of telomere sequences and senescence caused by mutated *Tetrahymena* telomerase RNAs, *Nature*, **344**, 126–132.
 157. Bodnar, A.G., Ouellette, M., Frolkis, M., Holt, S.E., Chiu, C., Morin, G.B., Harley, C.B., Shay, J.W., Lichtsteiner, S., and Wright, W.E. (1998) Extension of life span by introduction of telomerase into normal human cells, *Science*, **279**, 349–352.
 158. Counter, C.M., Hahn, W.C., Wei, W., Caddle, S.D., Beijersbergen, R.L., Lansdorp, P.M., Sedivy, J.M., and Weinberg, R.A. (1998) Dissociation among *in vitro* telomerase activity, telomere maintenance, and cellular immortalization, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **95**, 14723–14728.
 159. De Lange, T., and Jacks, T. (1999) For better or worse? Telomerase inhibition and cancer, *Cell*, **98**, 273–275.
 160. Vaziri, H. (1998) Extension of life span in normal human cells by telomerase activation: a revolution in cultural senescence, *J. Anti Aging Med.*, **1**, 125–130.
 161. Vaziri, H., and Benchimol, S. (1998) Reconstitution of telomerase activity in normal cells leads to elongation of telomeres and extended replicative life span, *Curr. Biol.*, **8**, 279–282.
 162. Van Steensel, B., and De Lange, T. (1997) Control of telomere length by the human telomeric protein TRF1, *Nature*, **385**, 740–743.
 163. Morin, G.B. (1989) The human telomere terminal transferase enzyme is a ribonucleoprotein that synthesizes TTAGGG repeats, *Cell*, **59**, 521–529.
 164. Alberts, B., Bray, D., Hopkin, K., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., and Walter, P. (2013) *Essential Cell Biology*, 4th ed., Garland Science, New York.
 165. Anversa, P., Kajstura, J., Leri, A., and Bolli, R. (2006) Life and death of cardiac stem cells, *Circulation*, **113**, 1451–1463.
 166. Richardson, B.R., Allan, D.S., and Le, Y. (2014) Greater organ involution in highly proliferative tissues associated with the early onset and acceleration of ageing in humans, *Exp. Geront.*, **55**, 80–91.
 167. Jones, R.B., Whitney, R.G., and Smith, J.R. (1985) Intramitotic variation in proliferative potential: stochastic events in cellular aging, *Mech. Ageing Dev.*, **29**, 143–149.
 168. Ponten, J., Stein, W.D., and Shall, S. (1983) A quantitative analysis of the aging of human glial cells in culture, *J. Cell Phys.*, **117**, 342–352.
 169. Blackburn, E.H. (2000) Telomere states and cell fates, *Nature*, **408**, 53–56.
 170. Holt, S.E., Shay, J.W., and Wright, W.E. (1996) Refining the telomere–telomerase hypothesis of aging and cancer, *Nat. Biotechnol.*, **14**, 836–839.
 171. Slijepcevic, P., and Hande, M.P. (1999) Chinese hamster telomeres are comparable in size to mouse telomeres, *Cytogenet. Cell Genet.*, **85**, 196–199.
 172. Gorbunova, V., Bozzella, M.J., and Seluanov, A. (2008) Rodents for comparative aging studies: from mice to beavers, *Age*, **30**, 111–119.
 173. Ben-Porath, I., and Weinberg, R. (2005) The signals and pathways activating cellular senescence, *Int. J. Biochem. Cell Biol.*, **37**, 961–976.
 174. Gottschling, D.E., Aparicio, O.M., Billington, B.L., and Zakian, V.A. (1990) Position effect at *S. cerevisiae* telomeres: reversible repression of Pol II transcription, *Cell*, **63**, 751–762.
 175. Robin, J.D., Ludlow, A.T., Batten, K., Magdinier, F., Stadler, G., Wagner, K.R., Shay, J.W., and Wright, W.E. (2014) Telomere position effect: regulation of gene expression with progressive telomere shortening over long distances, *Genes Dev.*, **28**, 2464–2476.

176. Prowse, K.R., and Greider, C.W. (1995) Developmental and tissue-specific regulation of mouse telomerase and telomere length, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **92**, 4818–4822.
177. Flanary, B.E. (2003) Telomeres shorten with age in rat cerebellum and cortex *in vivo*, *J. Anti Aging Med.*, **6**, 299–308.
178. Herrera, E., Samper, E., Martin-Caballero, J., Flores, J.M., Lee, H.W., and Blasco, M.A. (1999) Disease states associated with telomerase deficiency appear earlier in mice with short telomeres, *EMBO J.*, **18**, 2950–2960.
179. Blasco, M.A., Lee, H.W., Hande, M.P., Samper, E., Lansdorp, P.M., DePinho, R.A., and Greider, C.W. (1997) Telomere shortening and tumor formation by mouse cells lacking telomerase RNA, *Cell*, **91**, 25–34.
180. Lee, H.W., Blasco, M.A., Gottlieb, G.J., Horner, J.W., 2nd, Greider, C.W., and DePinho, R.A. (1998) Essential role of mouse telomerase in highly proliferative organs, *Nature*, **392**, 569–574.
181. Klapper, W., Heidorn, H., Kuhne, K., Parwaresch, R., and Krupp, G. (1998) Telomerase activity in “immortal” fish, *FEBS Lett.*, **434**, 409–412.
182. Klapper, W., Kuhne, K., Singh, K.K., Heidorn, K., Parwaresch, R., and Krupp, G. (1998) Longevity of lobsters is linked to ubiquitous telomerase expression, *FEBS Lett.*, **439**, 143–146.
183. Longo, V.D., and Finch, C.E. (2003) Evolutionary medicine: from dwarf model systems to healthy centenarians? *Science*, **299**, 1342–1346.
184. Goldsmith, T.C. (2003) *The evolution of aging: how Darwin's dilemma is affecting your chance for a longer and healthier life*, iUniverse, Lincoln, Nebraska (USA).
185. Skulachev, V.P. (1997) Aging is a specific biological function rather than the result of a disorder in complex living systems: biochemical evidence in support of Weismann's hypothesis, *Biochemistry (Moscow)*, **62**, 1191–1195.
186. Campisi, J. (1997) The biology of replicative senescence, *Eur. J. Cancer*, **33**, 703–709.
187. Campisi, J. (2003) Cancer and ageing: rival demons? *Nat. Rev. Cancer*, **3**, 339–349.
188. Troen, B. (2003) The biology of aging, *Mt. Sinai J. Med.*, **30**, 3–22.
189. Wright, W.E., and Shay, J.W. (2005) Telomere biology in aging and cancer, *J. Am. Geriatr. Soc.*, **53**, S292–294.
190. Mitteldorf, J. (2013) Telomere biology: cancer firewall or aging clock? *Biochemistry (Moscow)*, **78**, 1054–1060.
191. Milewski, L.A.K. (2010) The evolution of ageing. *Bioscience Horizons*, **3**, 77–84.
192. Parrinello, S., Coppe, J.-P., Krtolica, A., and Campisi, J. (2005) Stromal-epithelial interactions in aging and cancer: senescent fibroblasts alter epithelial cell differentiation, *J. Cell Biol.*, **118**, 485–496.
193. Coppe, J.-P., Patil, C.K., Rodier, F., Sun, Y., Munoz, D.P., Goldstein, J., Nelson, P.S., Desprez, P.-Y., and Campisi, J. (2008) Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor, *PLoS Biol.*, **6**, 2853–2568.

PHYLOGENY OF AGING AND RELATED PHENOPTOTIC PHENOMENA

G. Libertini, Independent Researcher

Via Cavour 13, Caivano, Naples 80023,
Italy; E-mail: giacinto.libertini@tin.it

Received July 31, 2015

Revision received August 28, 2015

The interpretation of aging as adaptive, i.e. as a phenomenon genetically determined and modulated, and with evolutionary advantage, implies that aging, as any physiologic mechanism, must have phylogenetic connections with similar phenomena. This report tries to find the phylogenetic connections between vertebrate aging and some related phenomena in other species, especially within those phenomena defined as phenoptotic, i.e. involving the death of one or more individuals for the benefit of other individuals. In particular, the aim of the work is to highlight and analyze similarities and connections, in the mechanisms and in the evolutionary causes, between: 1) proapoptosis in prokaryotes and apoptosis in unicellular eukaryotes; 2) apoptosis in unicellular and multicellular eukaryotes; 3) aging in yeast and in vertebrates; and 4) the critical importance of the DNA subtelomeric segment in unicellular and multicellular eukaryotes. In short, there is strong evidence that vertebrate aging has clear similarities and connections with phenomena present in organisms with simpler organization. These phylogenetic connections are a necessary element for the sustainability of the thesis of aging explained as an adaptive phenomenon, and, on the contrary, are incompatible with the opposite view of aging as being due to the accumulation of random damages of various kinds.

Key words: IMICAW, aging, phenoptosis, telomere, telomerase, apoptosis, proapoptosis